中藥智能增進劑有效性之研究

謝明村

中國醫藥大學 中國藥學研究所

前言

一.隨著人口老化，失智症(dementia)患者逐年增加。主要是智能障礙，即記憶力、定向力、判斷力、計算力、思考力、注意力及語言等認知功能障礙；同時出現行為及個性改變，妄想或幻覺等症狀。

前言

二.已開發治療失智症西藥：

1. Tacrine：可逆性乙醯膽鹼酶抑制劑，半衰期短，有三分之一的病人會產生肝毒性。
2. Donepezil：半衰期較長，無明顯肝毒性，但有噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痙攣等副作用。
3. Rivastigmine：可抑制乙醯膽鹼酶及butyrylcholinesterase,經由腎臟代謝，藥物相互作用少，但副作用與 Donepezil類似。

前言

4. Galantamine：除抑制乙醯膽鹼酶外，對神經節前nicotinic receptor有調節作用。但副作用亦與Donepezil類似。

5. Memantine為非競爭性N-Methyl-D-aspartate (NMDA)接受器拮抗劑。

三.以上西藥除有副作用外，尚有心跳慢、血壓低、無法排尿等，且療效不佳。因此有許多學者探討中藥智能增進劑之開發與研究。

智能障礙之病因

- <u>癡呆症</u>
- 巴金森氏症
- 腦血管病變
- 糖尿病
  - 造成神經病變及神經傳導變慢，降低神經可塑性，引發智能障礙

癡呆症(dementia)之分類

1. **<u>老年癡呆症</u>** (Senile dementia)
2. 阿茲海默氏症 (Alzheimer’s disease)
3. 腦血管性癡呆症
4. 假性癡呆 (由憂鬱症、甲狀腺功能低下、肝、腎功能衰竭引起的)

老年癡呆症
(Senile dementia)

- 係指一群65歲以上罹患漸進性智能減退之老年人
  - 記憶能力障礙
  - 語言能力障礙
  - 情緒失常
  - 個人居家生活能力失常
  - 社會群體關係失常

發現 Alzheimer's disease



- 1906年：德國神經學家 Alois Alzheimer
  →失智婦女的腦部切片
  – 神經纖維纏結（neurofibrillary tangle）
    - Tau protein
  – 老年斑（senile plaque）
    - ß-amyloid
  – 神經凋亡 (neuronal apoptosis)

阿茲海默症的流行病學

一. 根據經建會資料推估，2017年的**老年人口**，將占總人口比例為16.2%(373萬人)，正式邁入「高齡社會」。

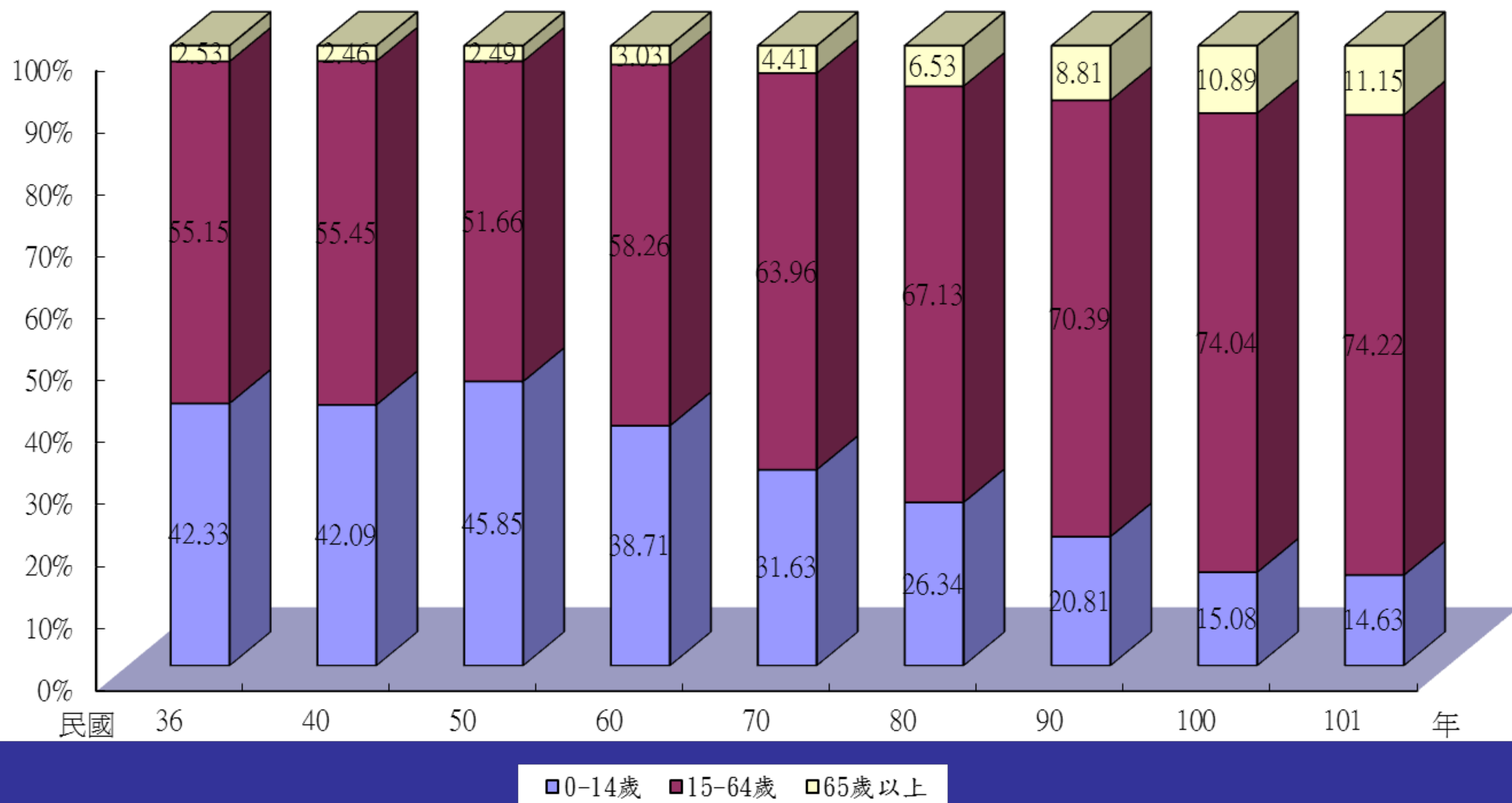
二. 到2025年，**65歲以上人口**，將由**2012年**的11.2%增至20%，即**老年**人在13年間增加近1倍。

三. WHO: 當老年(65歲以上)人口佔總人口數7 %時，稱老齡化社會

四. 台灣失智症的盛行率在65歲以上的老年人為2.4~5.0% (9.0~19萬癡呆症病人)

五. 阿茲海默症約佔癡呆症病人的60% (台灣阿茲海默症的病人估計有5.4~12.0萬人)

三階段人口年齡百分比



資料來源：內政部戶政司。

癡呆症與健忘症

	痴呆 （Dementia）	健忘 （Amnesia）
定義	又稱『失智』 腦機能逐漸退化之疾病	對事物遺忘，無法再記取
分類	退化性痴呆 （阿爾滋海默氏症） 腦血管性痴呆 （多發性中風） 假性癡呆（憂鬱症）	進行性健忘（痴呆初期） （Anterograde amnesia） 退行性健忘（痴呆末期） （Retrograde amnesia）
治療	退化性痴呆：Rivastigmine 腦血管性痴呆： propentofylline	同左

癡呆症與健忘症

- 進行性健忘症（anterograde amnesia）
  - 對剛學習之事務無法記得
  - 65歲以下之癡呆症
- 退行性健忘症（retrograde amnesia）
  - 對以前經驗之事務遺忘
  - 65歲以上之癡呆症

學習記憶之定義

一. 學習之定義：

個體對新經驗或行為之獲得(acquisition)及發展。

二. 記憶之定義：

經學習獲得之經驗或行為的保持(consolidation)及再現(retrieval)。

記憶之分類

1. 貯存時間長短
   1) 感官記憶：0.25～2 秒
   2) 短期記憶：20 秒內
   3) 中長期記憶：數分鐘至數年
   4) 永久記憶：數十年至終生
2. 依過程
   1) 學習獲得（Learning acquisition）
   2) 記憶鞏固（Memory storage）
   3) 記憶再現（Memory retrieval）
   4) 再學習（Reacquisition）

記憶力之動物模型研究

1. 典型條件學習研究模式（classical conditioning learning）
   1) 食物、胃液分泌及搖鈴（搖鈴及胃液分泌）研究模式
   2) 吹氣、眨眼及搖鈴（眨眼及聲音連結）研究模式

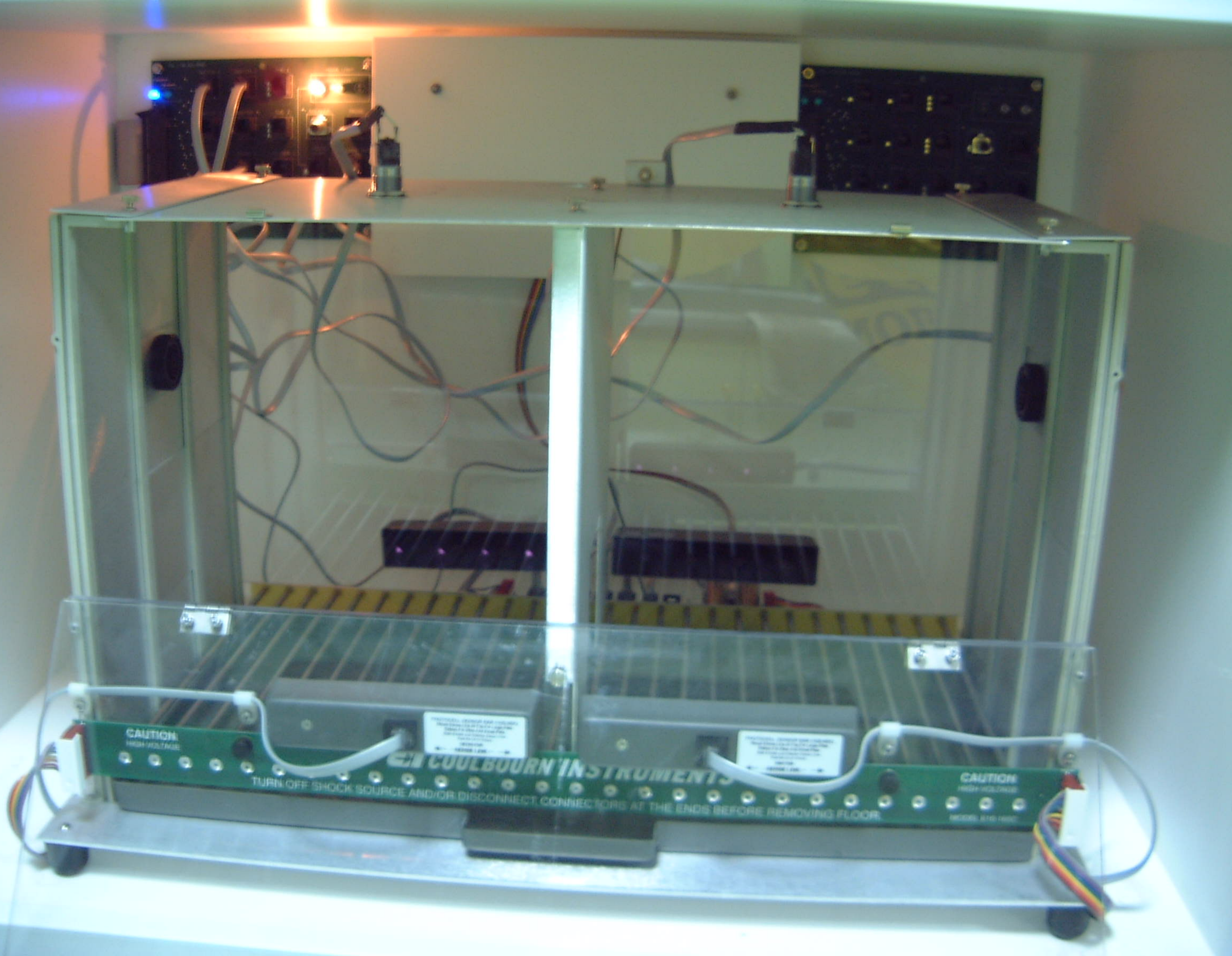
2. 操作條件學習研究模式（operant conditioning learning）
   1) 懲罰性學習（主、被動）研究模式
   2) 報償性學習（八臂式迷宮）研究模式
   3) 空間性學習（水迷宮）研究模式

動物操作條件學習模式

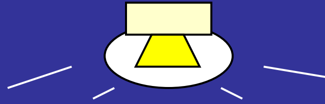
<table>
<tr><th>學習步驟分類</th><th>刺激原型態</th><th>動物行為</th><th>動物模式</th><th>機制</th></tr>
<tr><td>正向性強化
（Positive reinforcement）</td><td>報償
食慾性刺激</td><td>獲得食物</td><td>八臂式迷宮
（8-radial arm maze）</td><td>週邊暨中樞 hypothalamus 及 mesolimbic DA pathway 神經系統</td></tr>
<tr><td>負向性強化
（Negative reinforcement）</td><td>害怕
厭惡性刺激</td><td>迴避刺激</td><td>主動迴避反應
（Active avoidance）</td><td rowspan="3">週邊暨中樞 hippocampus 及 amygdala 神經系統</td></tr>
<tr><td rowspan="2">懲罰
（Punishment）</td><td>害怕
厭惡性刺激</td><td>抑制本能</td><td>被動迴避反應
（Passive avoidance）</td></tr>
<tr><td>強迫性</td><td>空間學習</td><td>水迷宮（water maze）</td></tr>
</table>

主動迴避學習反應
Active avoidance

- 實驗儀器：Active avoidance computerized system
- 訓練條件：
  – 適應 30 秒鐘後，每次先給聲光 3 秒鐘後，電擊（0.8 mA）3秒
  – 每次測驗間隔 15 秒
  – 連續測驗 20 次，連續訓練 5 天
  – 7天後進行測定

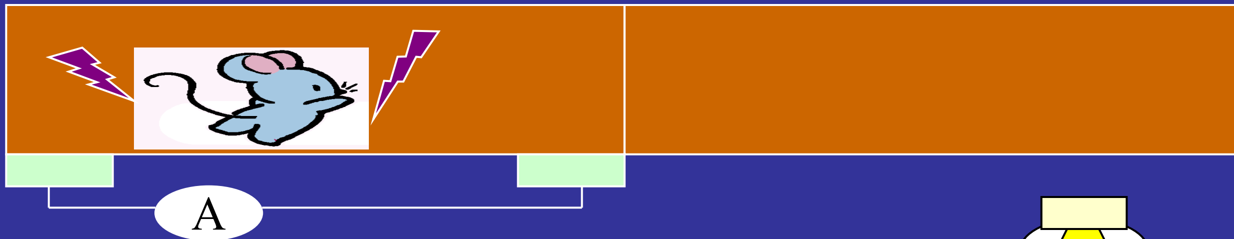

CAUTION
HIGH VOLTAGE
COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE

(1) 給予聲光 (conditioned stimuli)

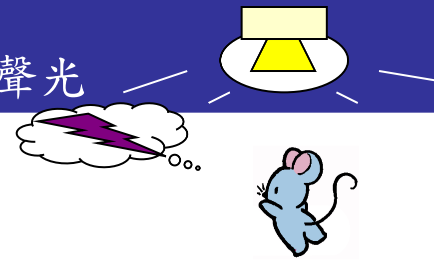




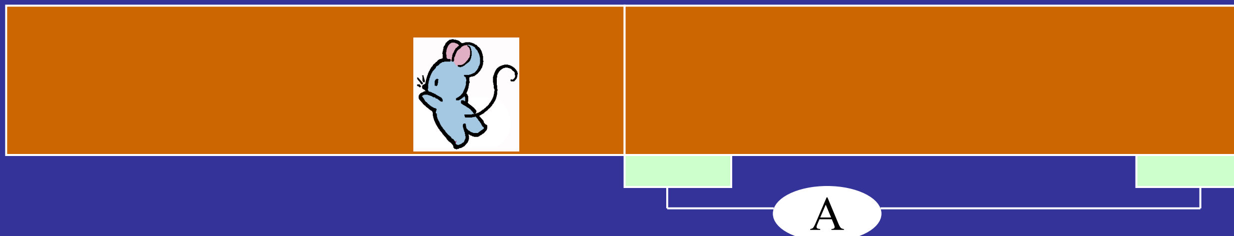
(2) 通以電流 (unconditioned stimuli)，老鼠逃往另一室



(3) 再給予聲光



(4) 老鼠於電流出現前，即迴避至另一室



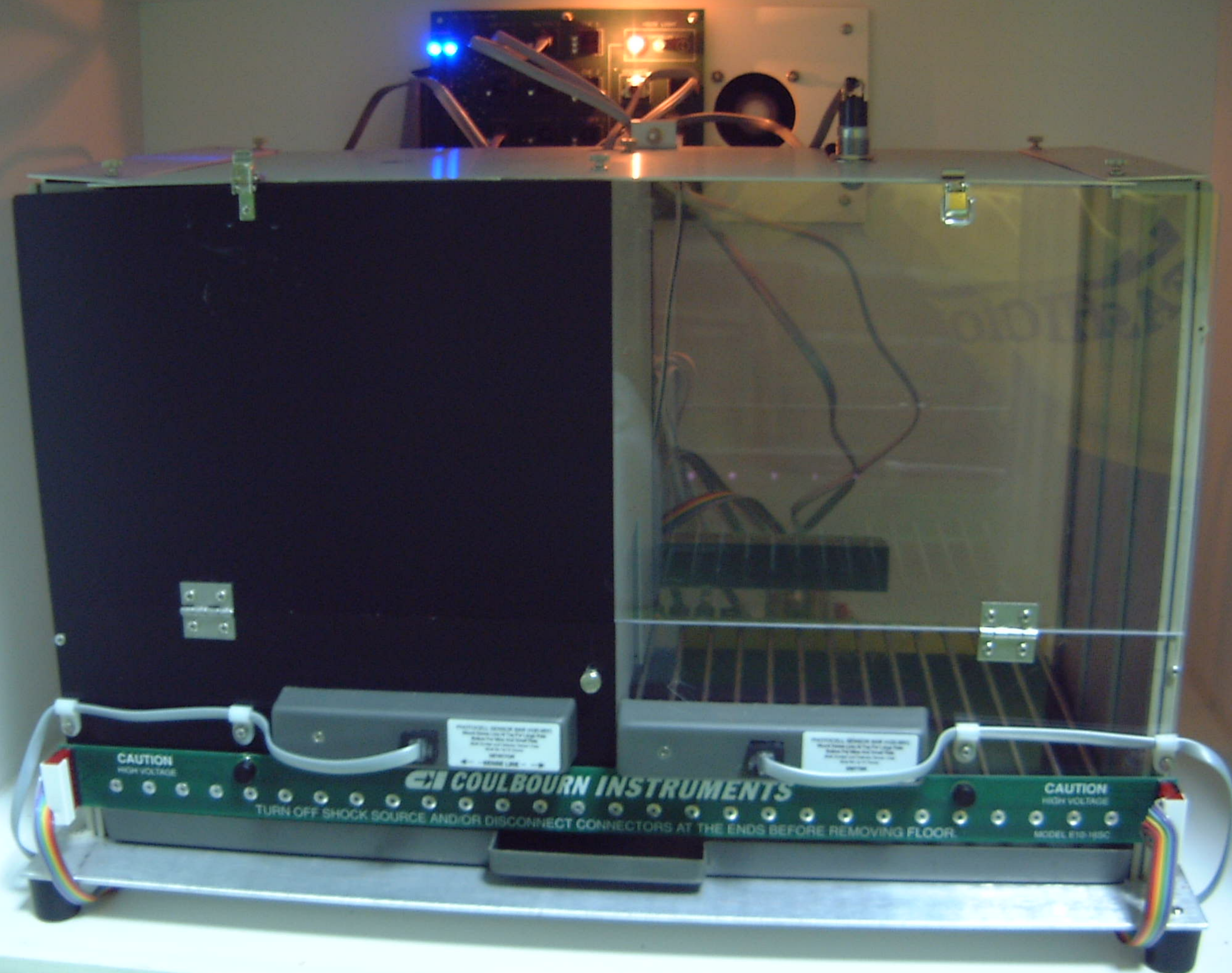
主動迴避學習反應評估項目

- 迴避（avoidance）次數
  - 聲光後稱「迴避」
  - 迴避次數越多，表學習能力越佳
- 逃避（escape）次數
  - 聲光、電後稱「逃避」
  - 逃避次數越少，表學習能力越佳

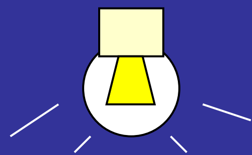
被動迴避學習
Passive Avoidance Learning

- 適應期
  - 訓練前一天，將大鼠置於實驗室兩小時，再置入實驗箱內，待進入暗室後，置留10秒
- 訓練期
  - 置入明室，待進入暗室後，關閉閘門，並於底板通以電流(1 mA，2 sec)，電刺激10秒後，自暗室取出
- 測定期
  - 24小時後，再將大鼠置入明室，記錄在明室之滯留時間(Step-through latency)
- 評定標準
  - 明室滯留時間超過5分鐘，則稱學習記憶能力正常

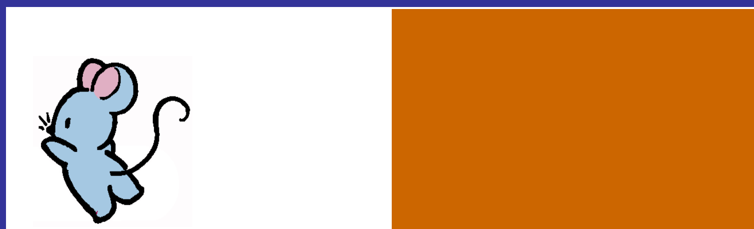
(Worms et al., Psychopharmacology, 1989)

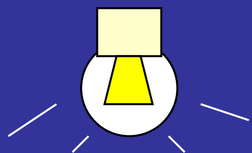


CAUTION
HIGH VOLTAGE
CI COULBOURN INSTRUMENTS
TURN OFF SHOCK SOURCE AND/OR DISCONNECT CONNECTORS AT THE ENDS BEFORE REMOVING FLOOR.
CAUTION
HIGH VOLTAGE

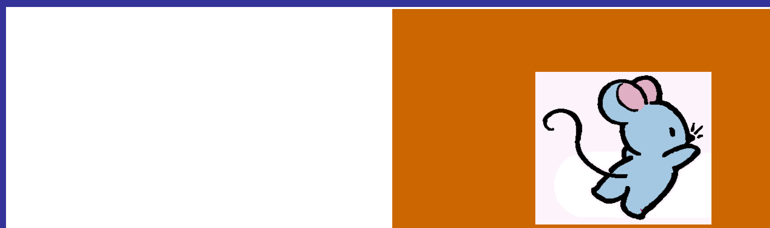


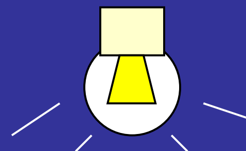
(1) 置於明室



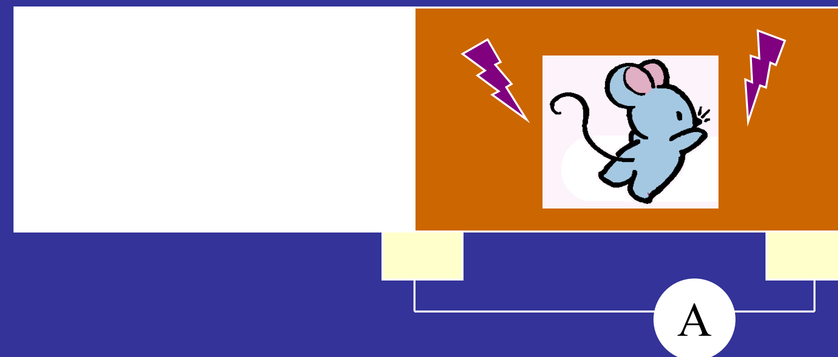


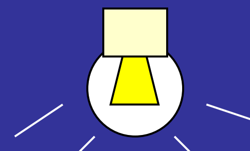
(2) 老鼠趨暗，移往暗室



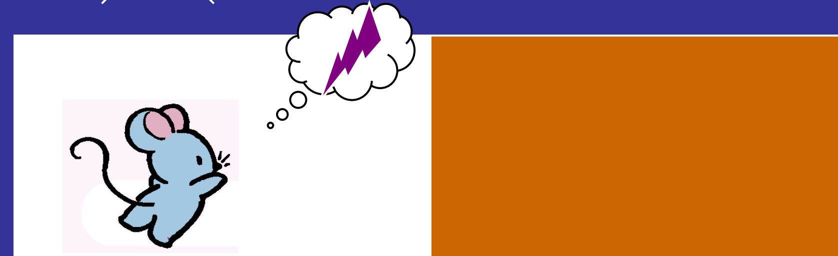


(3)關閉閘門，通以電流





(4) 隔天，再置於明室



八臂式迷宮

- 利用飲食控制後食物之引誘，使大鼠在八臂選擇以獲取食物之攝食學習行為
- 評估標準
  - 選擇正確臂及錯誤臂次數
  - 完成所花時間

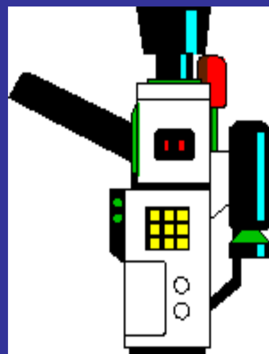


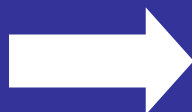
水迷宮（Water maze）

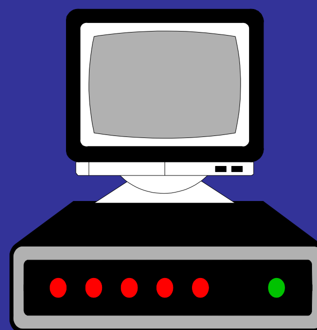
- 空間性學習模式
- 利用不安全情緒，使大鼠在空間性水槽內尋找安全浮板，以獲取安全之學習行為
- 本方法因無相對方位，最為複雜
- 評估標準
  - 游泳路徑
  - 完成所花時間

水迷宮〈Water maze〉

攝影機



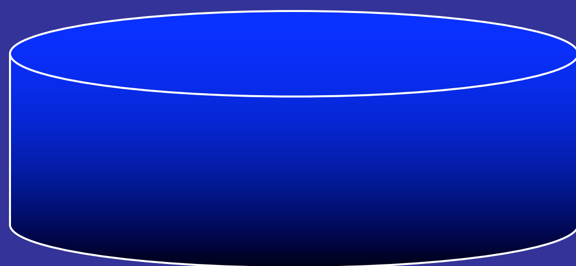


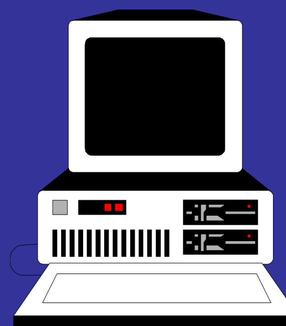


軌跡偵測儀



水池





電腦





Water Maze Version 3.20

Information:

<Esc> Return to Main Menu
<F1> HELP (toggle)
<F2> Toggle Analysis Results
<F3> Print all trial Maps from a loaded experiment
<F4> Make analyzed data files
<F5> Artifact Filter: [OFF]

Hit <RETURN> on an empty path to display experiments (*.exp)

Select experiment, then hit the <RETURN> key to show trials.

Select trial, <RETURN> to load

RELOADING RAW DATA

PATH\EXPERIMENT= d:\lez\1207\1207.EXP

Listing Trials: Trial= cat0111 File= 120716.RAW

00. veh11	01. veh12	02. veh13	03. veh14	04. veh21
05. veh22	06. veh23	07. veh24	08. veh31	09. veh32
10. veh33	11. veh34	12. veh41	13. veh42	14. veh43
15. veh44	16. [cat0111]	17. cat0112	18. cat0113	19. cat0114
20. cat0121	21. cat0122	22. cat0123	23. cat0124	24. cat0131

智能障礙動物研究模型

一.使用藥物形成學習記憶障礙

※ 造成學習獲得障礙

Scopolamine :cholinergic muscarinic antagonist

p-chloroamphetamine：serotonergic releaser

※ 造成長期記憶鞏固障礙

Cycloheximide：protein synthesis inhibitor

※ 造成記憶再現障礙

Apomorphine：dopamine receptor agonist (high dose)

智能障礙動物研究模型

二.使用類澱粉樣蛋白Amyloid β-peptide 造成擬似阿茲海默氏症之神經誘導模式

三.雙側頸動脈結紮造成腦缺血癡呆動物模式

四.遺傳性早老小鼠(Senescence-accelerated mouse; SAM)模式

五.退化性癡呆基因轉殖鼠

智能增進劑(cognitive enhancers) 之定義

（Giurgea. *Actual Pharmacol* 1972）

1. 增強學習記憶作用

2. 促進大腦神經之連結及資訊儲存作用

3. 保護大腦及防止腦部缺陷作用

智能增進劑之作用機制

（Gouliaev. *Brain Res Rev* 1994）

1. 活化腦內神經傳遞物質（Ach）
2. 活化周邊神經系統，特別是交感神經系統
3. 活化腎上腺機能，特別是下視丘－腦下垂體－腎上腺軸
4. 改善腦血流及其代謝

智能障礙與腦內乙醯膽鹼之關係

- 正常人給予cholinergic antagonist (scopolamine) 可產生老年智能障礙之症狀。

  (Drachmann & Leavitt, Science, 1974)

- Scopolamine
  - cholinergic muscarinic receptor antagonist
  - 減少腦內cortex、hippocampus、striatum區域之acetylcholine 濃度，降低cholinergic system之活性
  - 產生擬似老年智能障礙之腦內代謝缺陷。

  (Smith, Brain Res Rev, 1988)

學習獲得與scopolamine

(Elord et al., *Pharmacol Biochem Behav,* 1988)

1. 乙醯膽鹼蕈菌類接受器拮抗劑，降低中樞乙醯膽鹼活性。
2. 造成學習獲得障礙及進行性健忘症（Anterograde amnesia）。

補益劑・智能增進劑

一. 以補益藥為主組成，具有補益人體氣血陰陽不足，治療各種虛證的方劑。

二. 人體老化學習記憶之減退，係因氣血陰陽不足而產生。

三. 因此本研究選用補益劑探討其對智能增進之有效性。

補益劑

1. 補氣劑：補中益氣湯、四君子湯
2. 補血劑：加味歸脾湯、四物湯
3. 補陰劑：六味地黃丸、天王補心丹、左歸丸
4. 補陽劑：腎氣丸、右歸丸

補中益氣湯（脾胃論）
（補氣劑）

一. 組成：黃耆、人參、白朮、炙甘草、當歸、陳皮、升麻、柴胡

二. 主治：中氣不足、體倦乏力

三. 現代藥理：

1) 對實驗性脾虛證有改善作用
2) 抗腫瘤作用
3) 增強免疫功能
4) 增強精子活動力
5) 抗放射線損傷作用

歸脾湯（濟生方）
（補血劑）

一. 組成： 白朮、黃耆、茯神、龍眼肉、酸棗仁、人參、木香、炙甘草

二. 主治：氣血不足、健脾養心

三. 加味歸脾湯（校注婦人良方）

除歸脾湯組成;另加當歸、遠志

四. 現代藥理：

1. 抗貧血作用。
2. 免疫增強作用。
3. 鎮靜作用。

六味地黃丸（小兒藥證直訣）（補陰劑）

一. 組成：熟地黃、山茱萸、山藥、澤瀉、茯苓、丹皮

二. 方義：

1. 君藥：熟地，滋腎填精
2. 臣藥：山茱萸及山藥，補益脾肝腎而固精
3. 佐藥：茯苓滲脾濕，澤瀉清腎火及丹皮瀉肝火

三. 主治：腎陰不足，滋陰補腎

四. 現代藥理：

1. 具抗衰老及抗氧化之作用【孫淑英(北京中醫藥大學學報，1994)】
2. 降血糖

天王補心丹（攝生秘剖）（補陰劑）

一. 組成：生地，麥冬、天冬、當歸、五味子、柏子仁、酸棗仁，人參、丹參、玄參、白茯苓、遠志、桔梗。

二. 主治：陰虛血少，心失所養，虛煩少寐。

三. 現代藥理：

1. 對實驗心肌梗塞有保護作用。

2. 安神作用。

腎氣丸（金匱要略）
（補陽劑）

一. 組成：地黃、山藥、山茱萸、澤瀉、茯苓、丹皮、桂枝、附子

二. 主治：腎陽不足、腰痛腳軟

三. 現代藥理：

1. 降低過氧化脂質的含量
2. 降低膽固醇
3. 增加精子活動力

補益劑每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
東莨菪鹼組		17.2±0.3
東莨菪鹼組加補益劑		
補中益氣湯組	0.1	21.5±0.3
	1	183.6±9.6***
加味歸脾湯	0.1	18.3±2.3
	1	47.8±4.0**
六味地黃丸	0.1	36.8±4.2*
	1	260.1±16.9***
天王補心丹	0.1	78.6±5.1**
	1	184.7±17.8***
腎氣丸	0.1	38.6±3.7*
	1	151.4±11.6***

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, compared with SCOP

記憶鞏固與cycloheximide

(Jodar et al., *Jpn J Pharmacol,* 1995)

1. Cycloheximide 抑制腦內80 %之蛋白質合成

2. 造成記憶鞏固障礙；阻礙長期記憶之形成及誘發退行性健忘（retrograde amnesia）

補益劑每天一次連續給藥一週對cycloheximide 誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
Cycloheximide 組		13.2±0.6
Cycloheximide 組加補益劑		
補中益氣湯組	0.1	16.5±0.2
	1	66.6±1.1**
加味歸脾湯	0.1	101.4±3.8***
	1	198.8±2.5***
六味地黃丸	0.1	58.6±8.7**
	1	136.9±10.8***
天王補心丹	0.1	75.8±5.7**
	1	162.7±15.9***
腎氣丸	0.1	61.8±2.6**
	1	147.2±9.7***

** p<0.01, *** p<0.001, compared with CXM

結 論 (一)

不同補益劑有其不同之適用範圍：

1. 補中益氣湯、六味地黃丸、天王補心丹、腎氣丸對預防進行性健忘效果較佳
2. 加味歸脾湯對預防退行性健忘效果較佳
3. 天王補心丹、六味地黃丸及腎氣丸對上述兩類健忘症均有明顯之預防效果

方劑名	記憶過程	健忘症預防效果
補中益氣湯	學習獲得	進行性健忘
加味歸脾湯	記憶鞏固	退行性健忘
天王補心丹	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘
六味地黃丸	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘
腎氣丸	學習獲得 記憶鞏固	進行性健忘 退行性健忘

註: Hsieh MT et al. Biol Pharm Bull.26(2) 156-161 (2003)

補益劑對於streptozotocin誘發高血糖鼠學習障礙之影響

組別	Reference memory (time spent in the target ring, sec)
正常組	12.3±0.8
streptozotocin (STZ)	2.3±0.4
補中益氣湯+STZ	6.4±2.1 **
加味歸脾湯+STZ	7.2±2.2 **
六味地黃丸+STZ	6.0±1.2 **
天王補心丹+STZ	5.8±1.1 *
腎氣丸+STZ	5.5±0.9 *

註：1. STZ 65 mg/kg鼠尾靜脈 I.V.
2. 補益劑(1g/kg p.o)連續二週
3. *P<0.05,**P<0.01,compared with STZ

補益劑方劑組成之特色

一. 補中益氣湯、加味歸脾湯及天王補心丹等方劑當歸為共同組成藥材之一。

二. 補中益氣湯:當歸和血養陰

加味歸脾湯:當歸滋陰而養血

天王補心丹:當歸養心血則神自藏

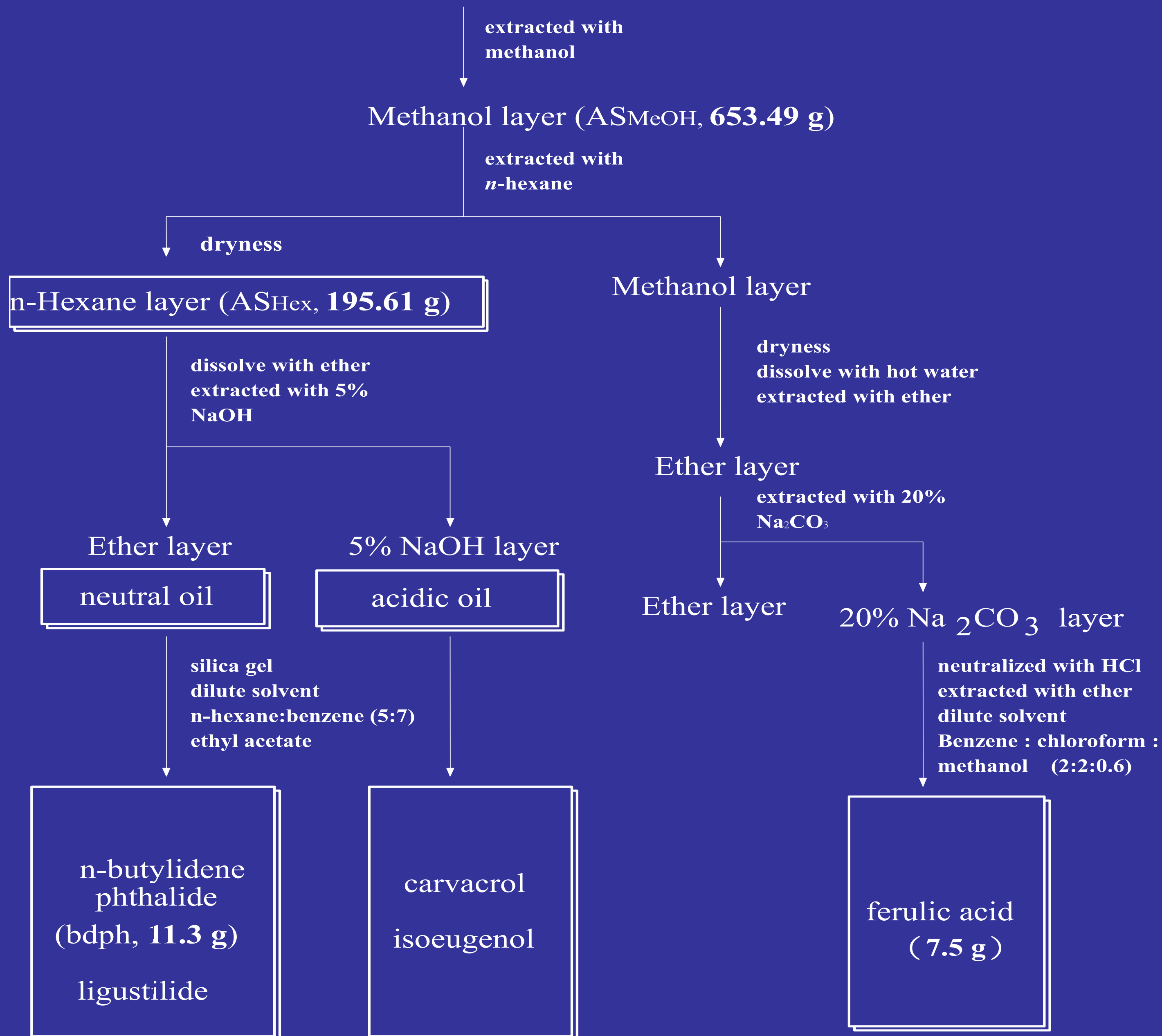
當歸補血湯
(內外傷辨惑論)

- 組成：黃耆30克　　當歸酒洗6克
- 功效：補氣生血。
- 方義：
  - 有形之血生於無形之氣，故方中重用黃耆大補脾肺之氣，以裕生血之源為君藥；
  - 更用當歸養血和營為佐藥，以使陽生陰長，氣旺血生之義。

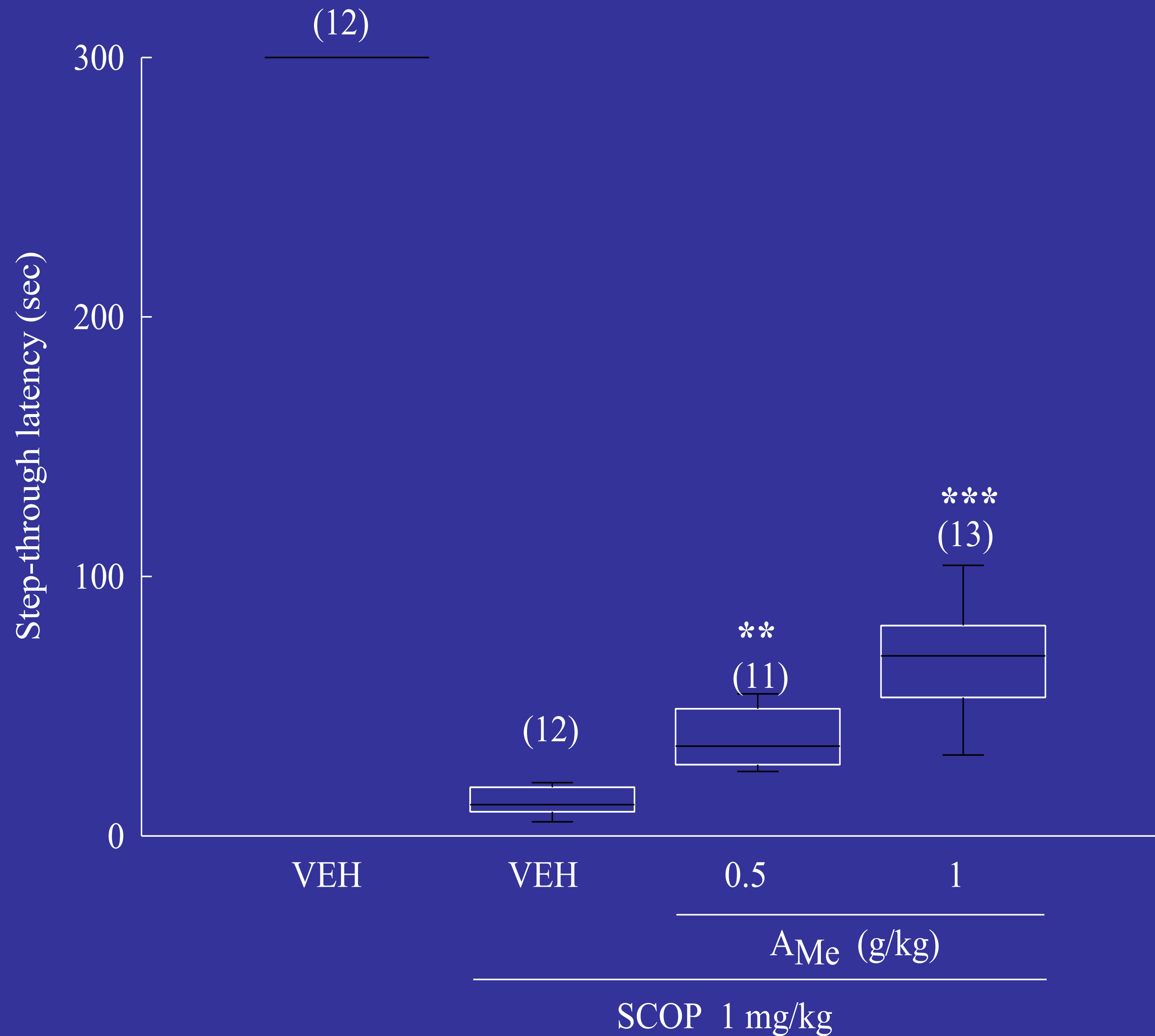




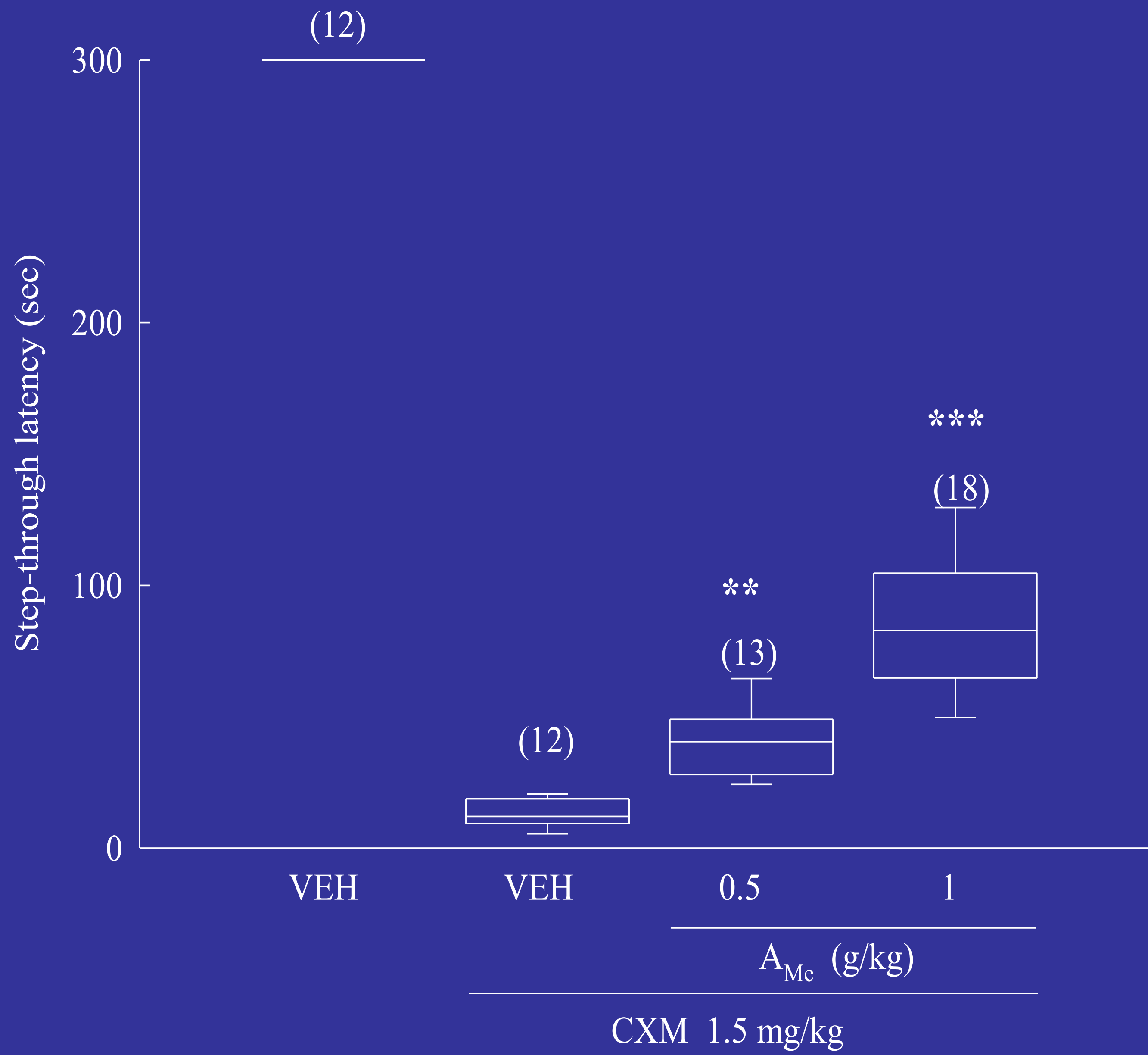
當歸成分之分離流程



Angelica Radix (10 kg)
extracted with methanol
Methanol layer (ASMeOH, 653.49 g)
extracted with n-hexane
dryness
n-Hexane layer (ASHex, 195.61 g)
Methanol layer
dissolve with ether
extracted with 5% NaOH
dryness
dissolve with hot water
extracted with ether
Ether layer
extracted with 20% Na2CO3
Ether layer
neutral oil
5% NaOH layer
acidic oil
Ether layer
20% Na 2CO 3 layer
silica gel
dilute solvent
n-hexane:benzene (5:7)
ethyl acetate
neutralized with HCl
extracted with ether
dilute solvent
Benzene : chloroform : methanol (2:2:0.6)
n-butylidene phthalide
(bdph, 11.3 g)
ligustilide
carvacrol
isoeugenol
ferulic acid
（7.5 g）

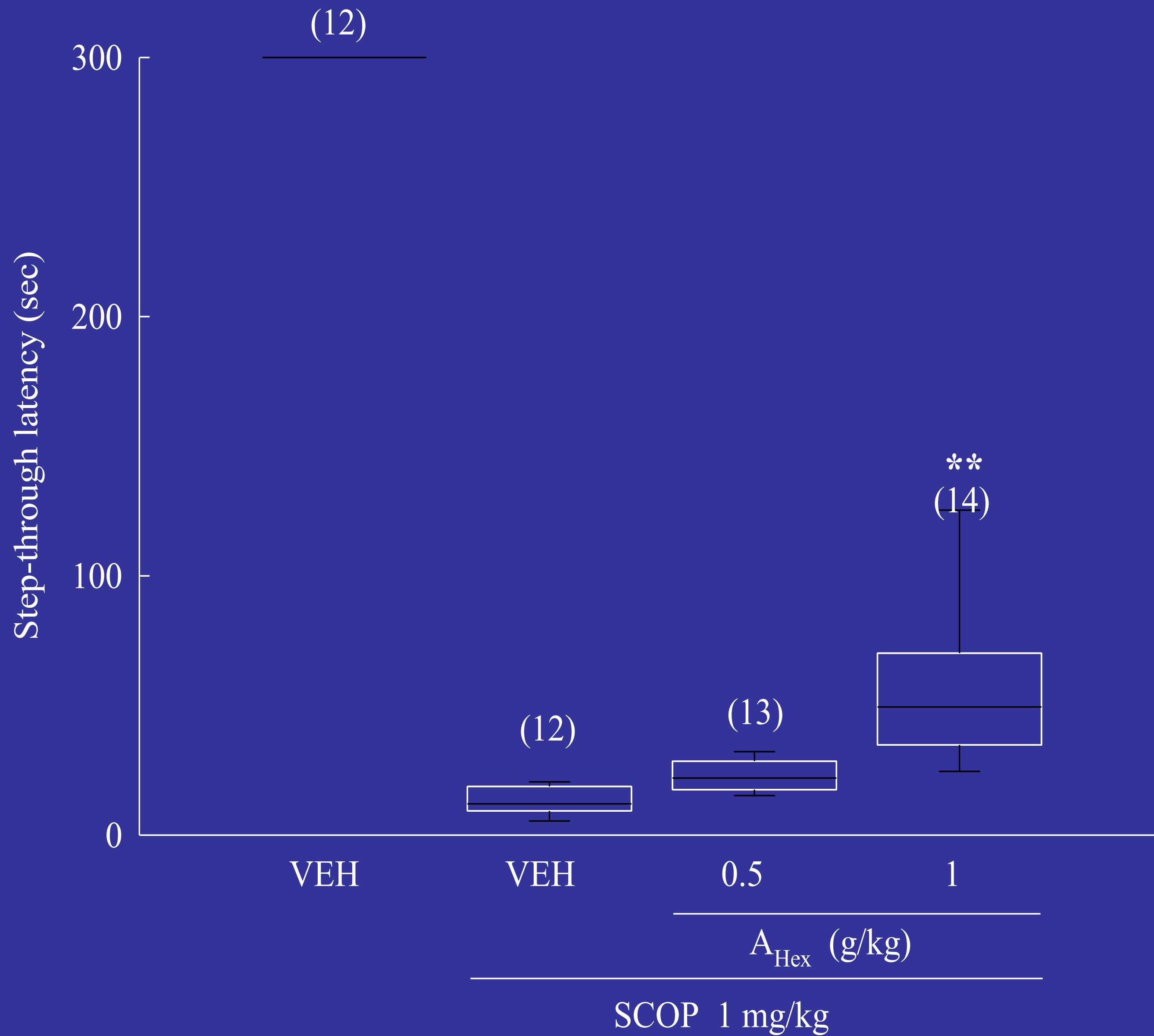


當歸甲醇粗抽物改善 SCOP 誘發學習獲得障礙之作用。



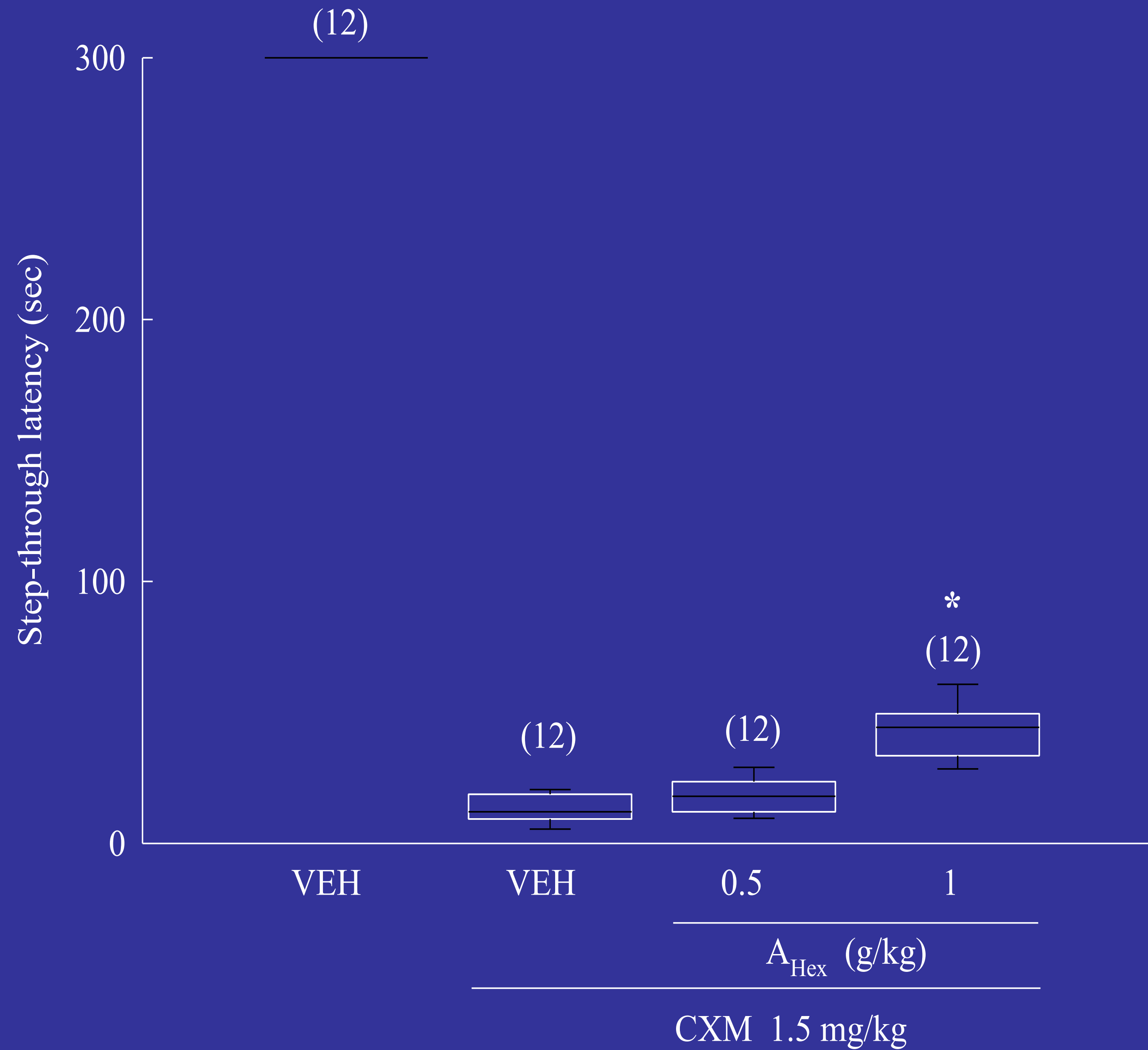
當歸甲醇粗抽物改善 CXM 誘發學習獲得障礙之作用。

當歸 hexane 層



Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
(12)
(13)
**
(14)
VEH
VEH
0.5
1
A_Hex (g/kg)
SCOP 1 mg/kg

當歸 hexane 層



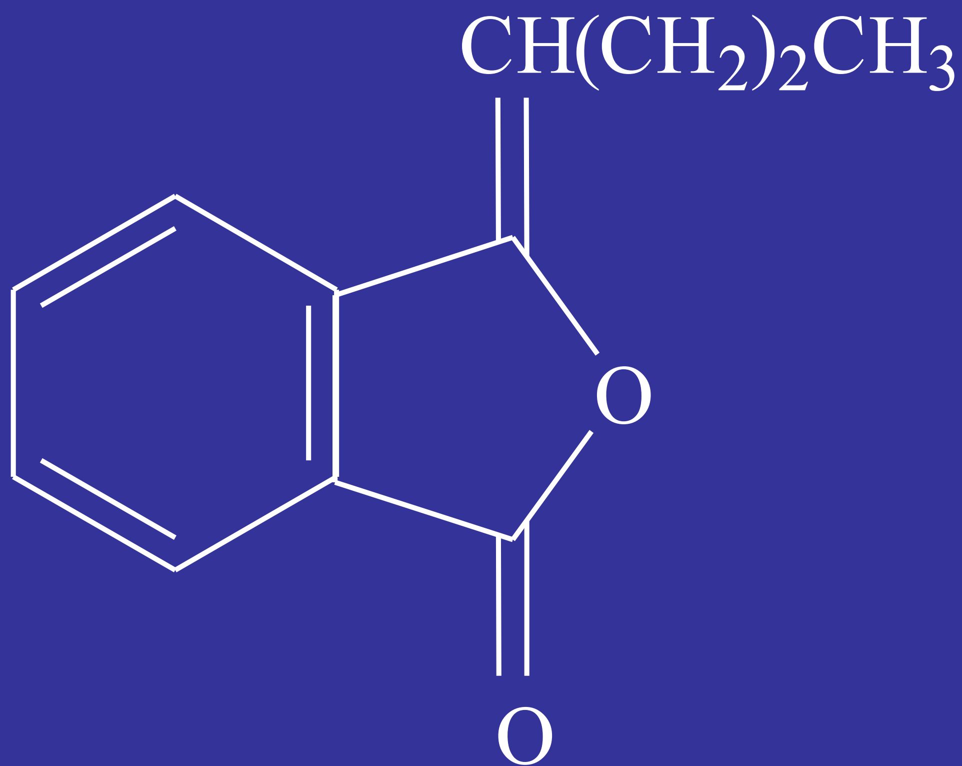
(12)
300
200
100
0
Step-through latency (sec)
*
(12)
(12)
(12)
VEH
VEH
0.5
1
A_{Hex} (g/kg)
CXM 1.5 mg/kg

n-Butylidenephthalide（Bdph）

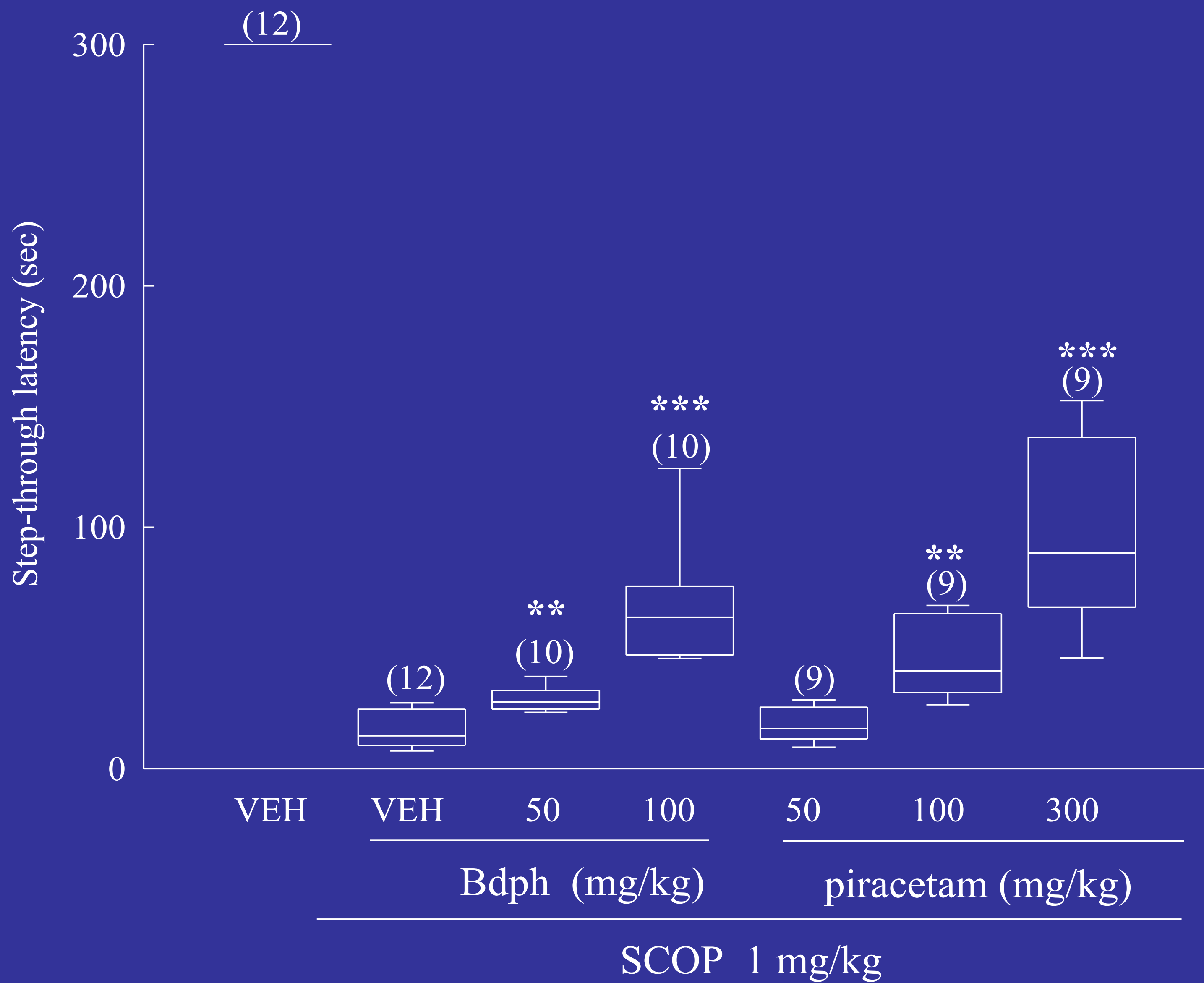
一. 為當歸揮發油成分之一,含量在 0.09-0.15%

二. 藥理活性 (Ko *et al*., 1994-1998)

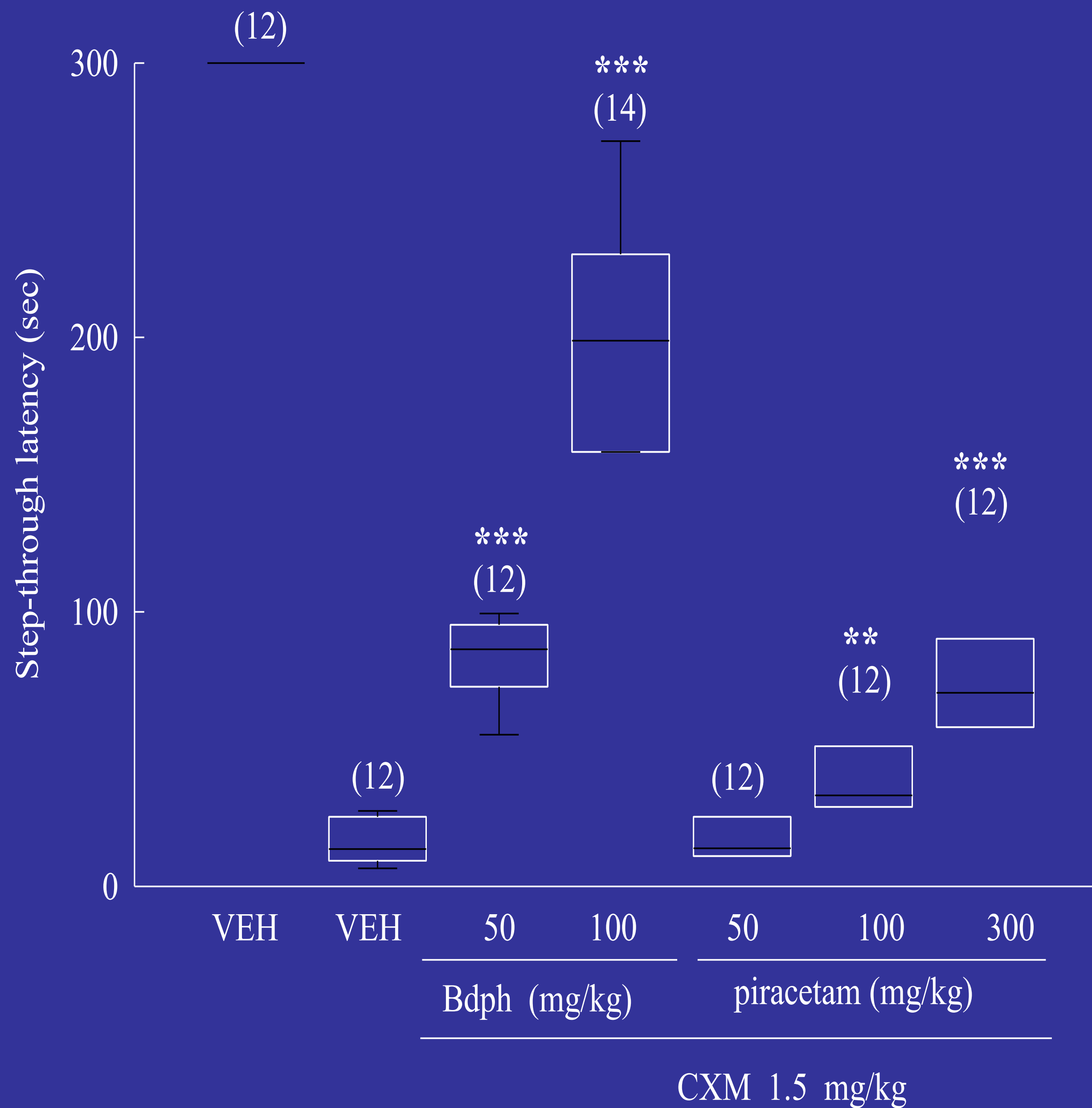
1. 改善腦部血液循環
2. 增加腦血流量及抗氧化
3. 清除自由基
4. 抗痙攣作用



n-Butylidenephthalide 結構式



Bdph改善 SCOP 誘發學習獲得障礙之作用。



Bdph改善 CXM 誘發記憶鞏固障礙之作用。

Ferulic acid (FA)

一. 為當歸非揮發性成分之一，含量在0.03％以上

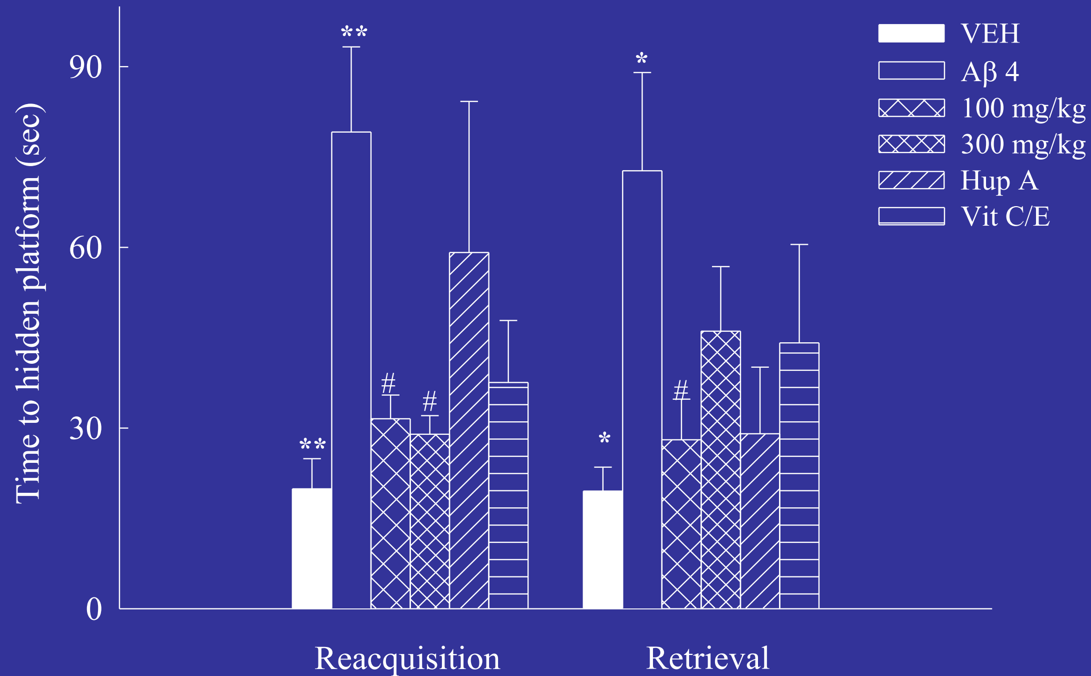
二. 藥理活性(Ko et al., 1994-1998)

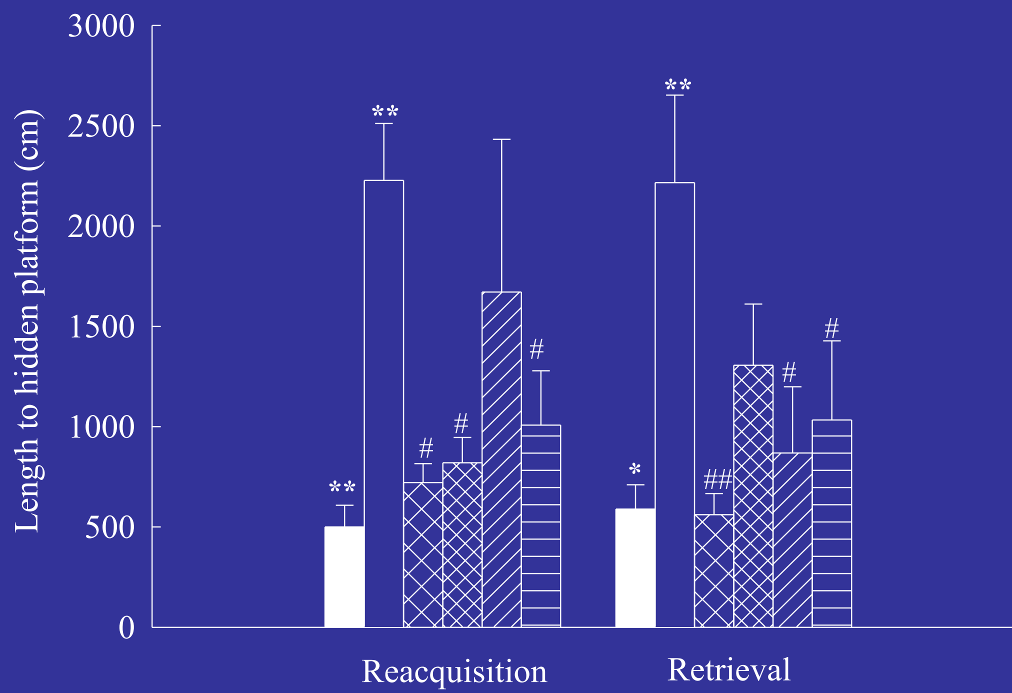
1. 抗氧化作用
2. 抗發炎作用
3. 對免疫之作用
4. 神經保護作用
5. 增加腦血流量

Ferulic acid (FA)



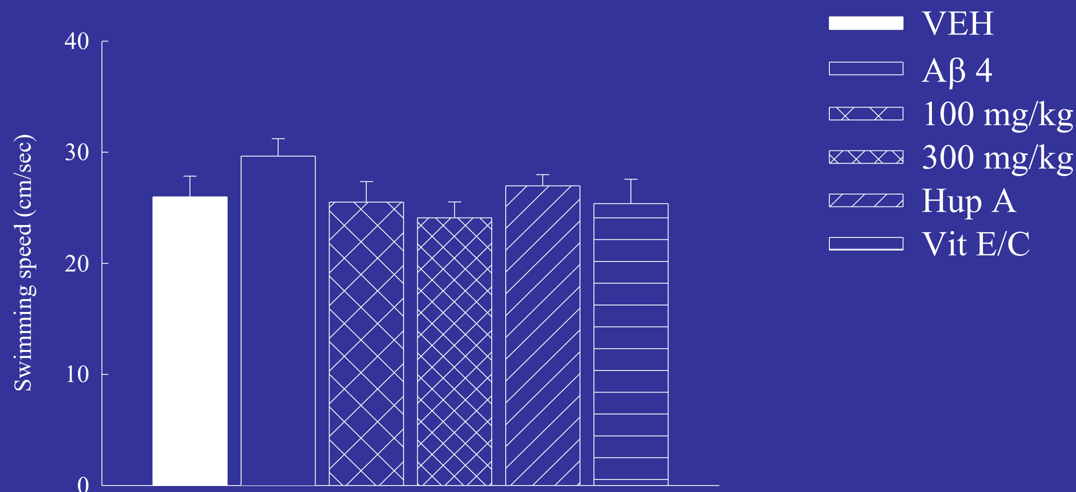
阿魏酸（100、300 mg/kg）、石杉鹼甲（0.2 mg/kg）、Vitamin C/E對amyloid β peptide-(1-40)誘發擬似阿茲海默症大鼠工作記憶障礙之影響。



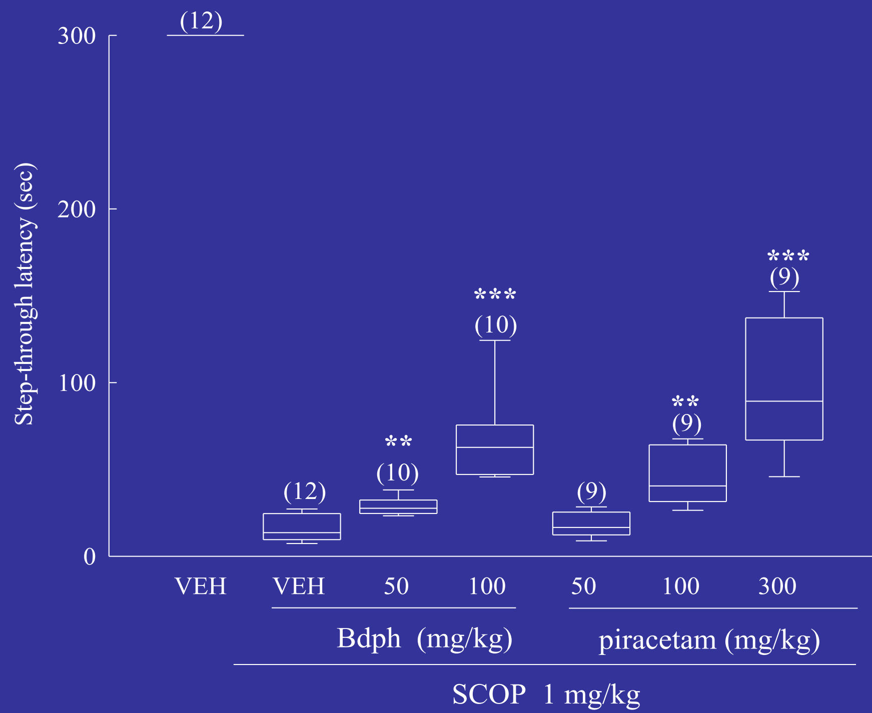




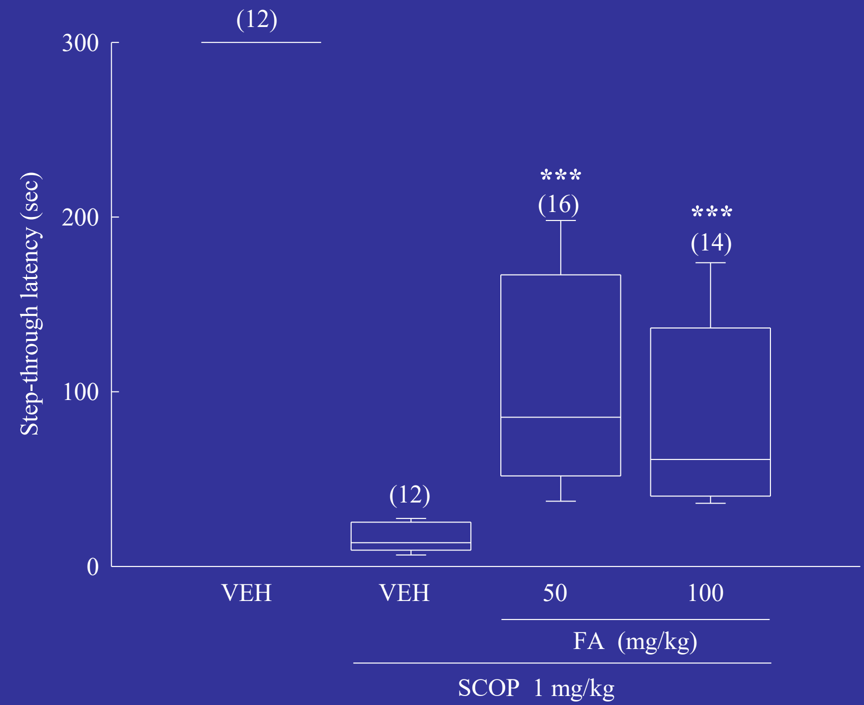




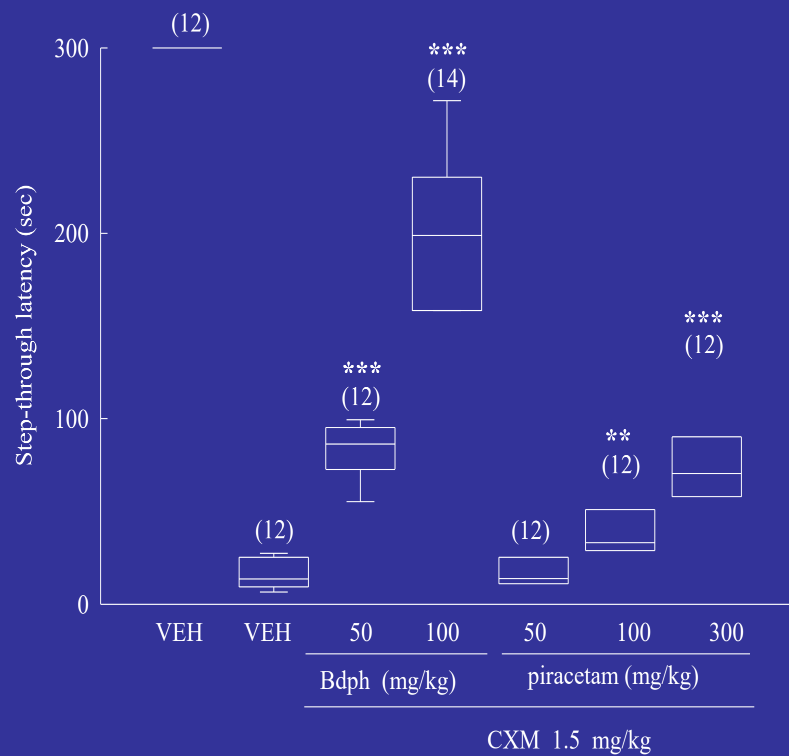
阿魏酸（100、300 mg/kg）、石杉鹼甲（0.2 mg/kg）、Vitamin C/E對amyloid β peptide-(1-40)誘發擬似阿茲海默症大鼠非空間性游泳操作能力之影響。

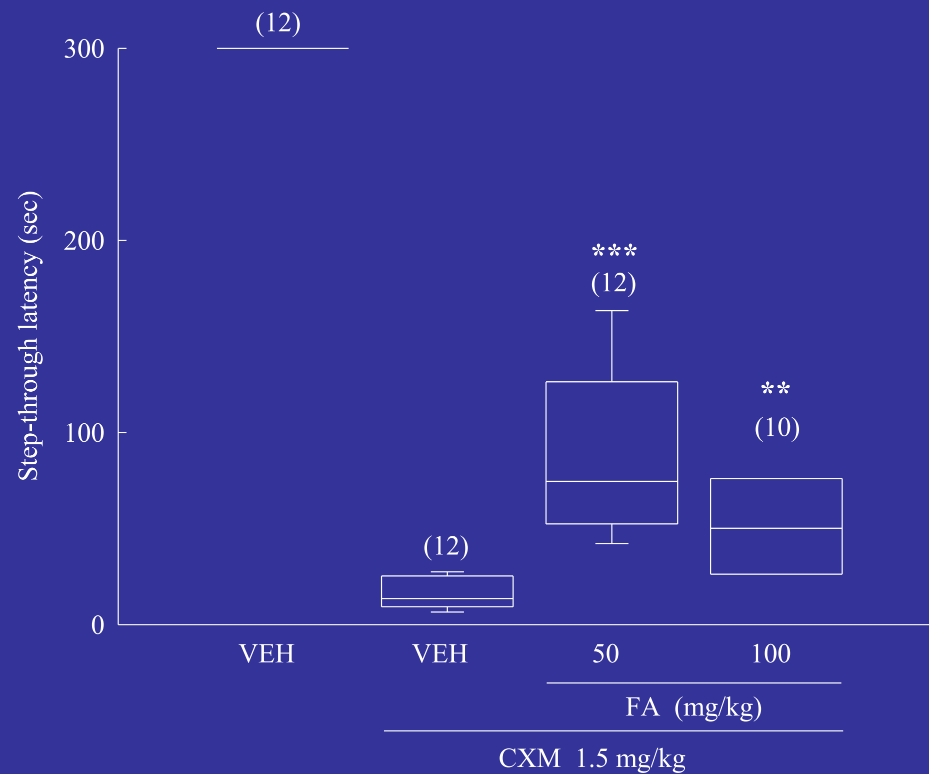


Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
(12)
**
(10)
***
(10)
(9)
**
(9)
***
(9)
VEH
VEH
50
100
50
100
300
Bdph (mg/kg)
piracetam (mg/kg)
SCOP 1 mg/kg



Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
(12)
***
(16)
***
(14)
VEH
VEH
50
100
FA (mg/kg)
SCOP 1 mg/kg


Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
***
(14)
***
(12)
(12)
**
(12)
***
(12)
(12)
VEH
VEH
50
100
50
100
300
Bdph (mg/kg)
piracetam (mg/kg)
CXM 1.5 mg/kg


Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(12)
***
(12)
**
(10)
(12)
VEH
VEH
50
100
FA (mg/kg)
CXM 1.5 mg/kg

結 論 (二)



n-Butylidenephthalide 為當歸改善學習記憶之油溶性活性成分，可增加學習獲得及記憶鞏固能力。其作用機轉與活化中樞乙醯膽鹼神經有關；與週邊無關[11]。



阿魏酸可改善類澱粉樣蛋白誘發擬似阿茲海默症大鼠之被動迴避、水迷宮學習記憶能力障礙 。其作用機轉與活化中樞乙醯膽鹼神經及促進腦血流量有關[12]。

11. Hsieh MT et al. Planta Medica.67(1) 38-42 (2001)
12. Hsieh MT et al. Planta Medica.68(8) 754-6 (2002)

春季陽氣升發宜補氣養陽

1. **黃耆枸杞茶**

黃耆 (白皮耆)　20 克
枸杞　10 克
紅棗　10 顆
當歸　1 片



⇧膜荚黄芪

⇩藥材黃芪



黃耆

基原：市場品有二種：

1. 膜莢黃耆：又稱北耆、白皮耆，為豆科植物蒙古黃耆（Astragalus membranaceus var. mongholicus）或膜莢黃耆（Astragalus membranaceus）的乾燥根。藥材粉性足。

功效：

1. 增強免疫功能。 2. 促進機體代謝。
3. 抗衰老。 4. 降血壓。
5. 強心利尿。 6. 保肝作用。

成分：主要含皂甘、黃耆多糖等成分。

2. 多序岩黃耆：又稱晉耆、紅皮耆，為豆科植物多序岩黃耆（Hedysarum polybotrys）的乾燥根。甜度大。

功效：1. 增強免疫功能。

成分：主要含黃耆多糖、草酸鈣等成分。

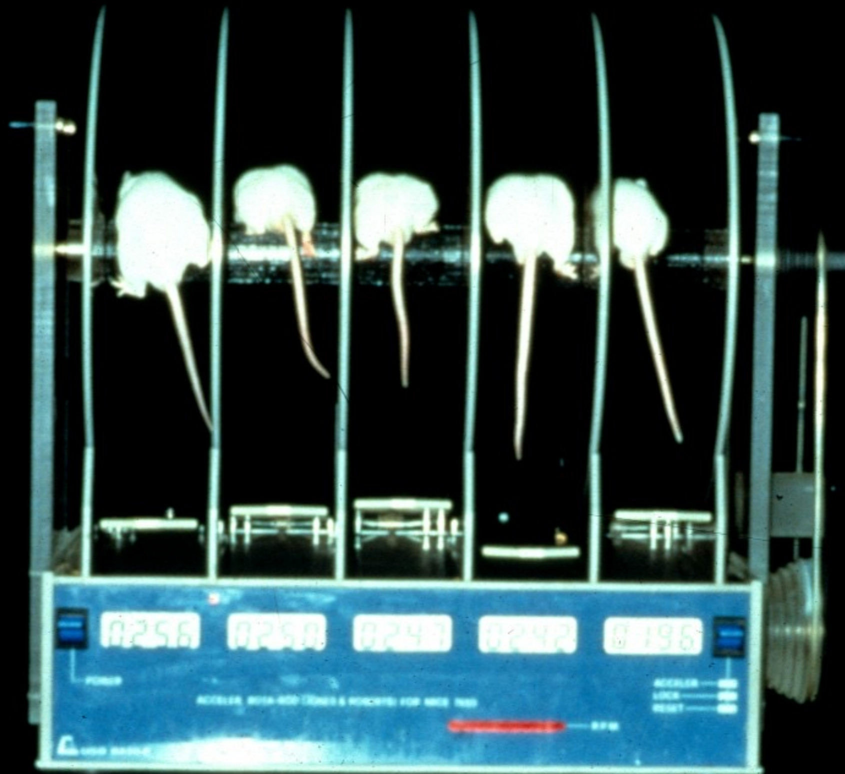
註：久服易導致結石。

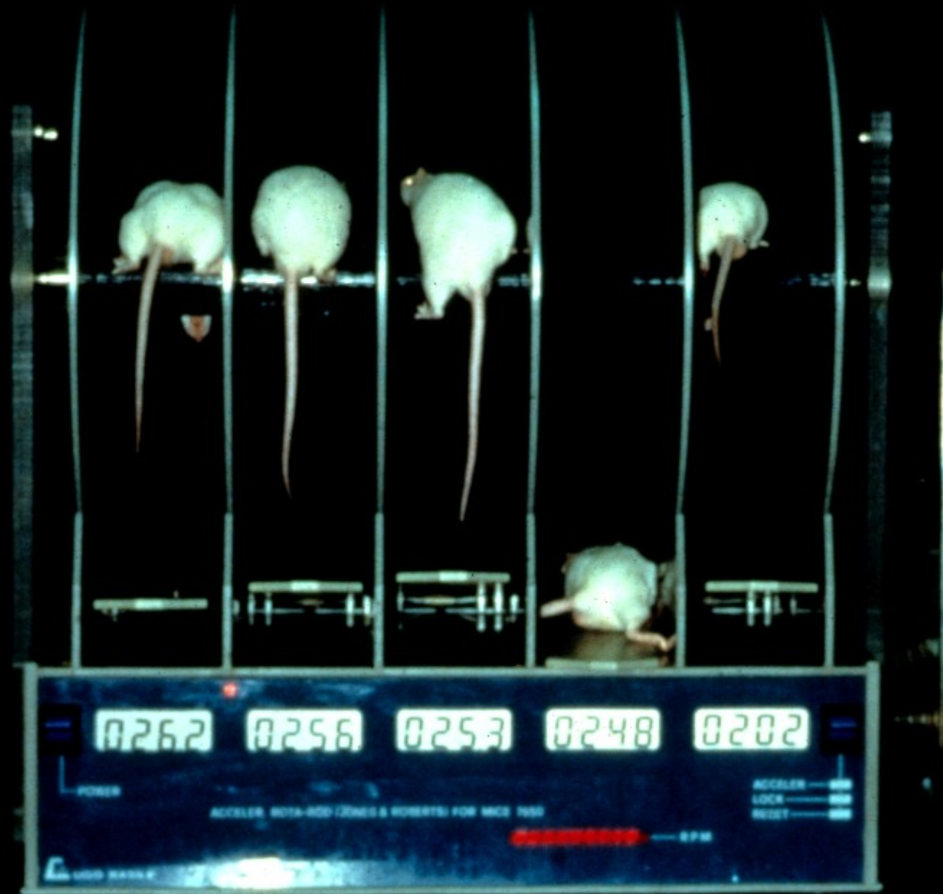


紅皮耆、白皮耆比較

1.紅皮耆，又稱晉耆：
(1) 藥材甜度大。
(2) 不含黃耆皂甘，主要含黃耆多糖、草酸鈣等成分。
(3)具有增強免疫功能。久服易導致結石。

2.白皮耆，又稱北耆：
(1) 藥材粉性足。
(2) 主要含黃耆皂甘、黃耆多糖等成分。
(3) 具有增強免疫功能、促進機體代謝、抗衰老、降血壓、強心利尿及保肝作用。




0262
0256
0253
0248
0202
POWER
ACCELER. ROTA-ROD (JONES & ROBERTS) FOR MICE 7650
ACCELER
LOCK
RESET
RPM

補陰劑・補陽劑

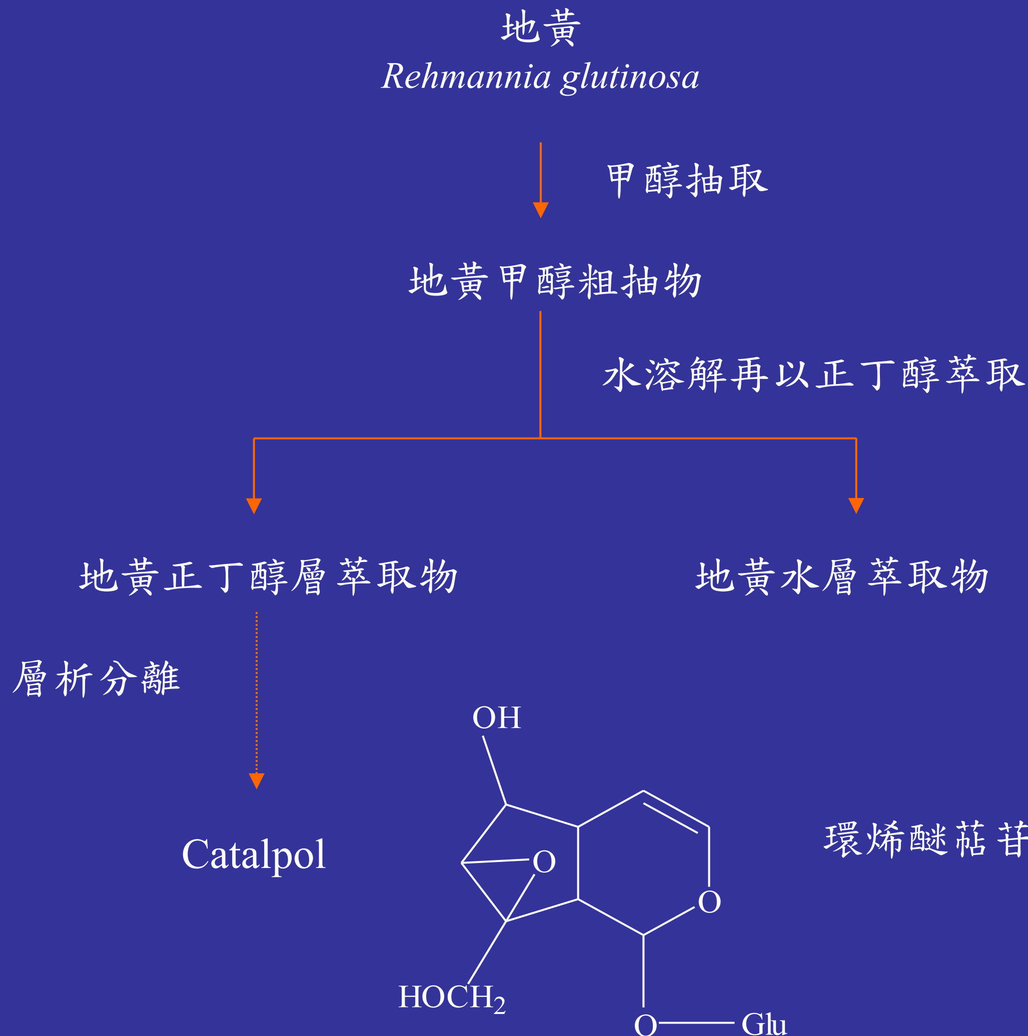
一. 六味地黃丸(補陰劑）及腎氣丸(補陽劑)之主藥為地黃

六味地黃丸：地黃滋腎陰、生血生精為君藥

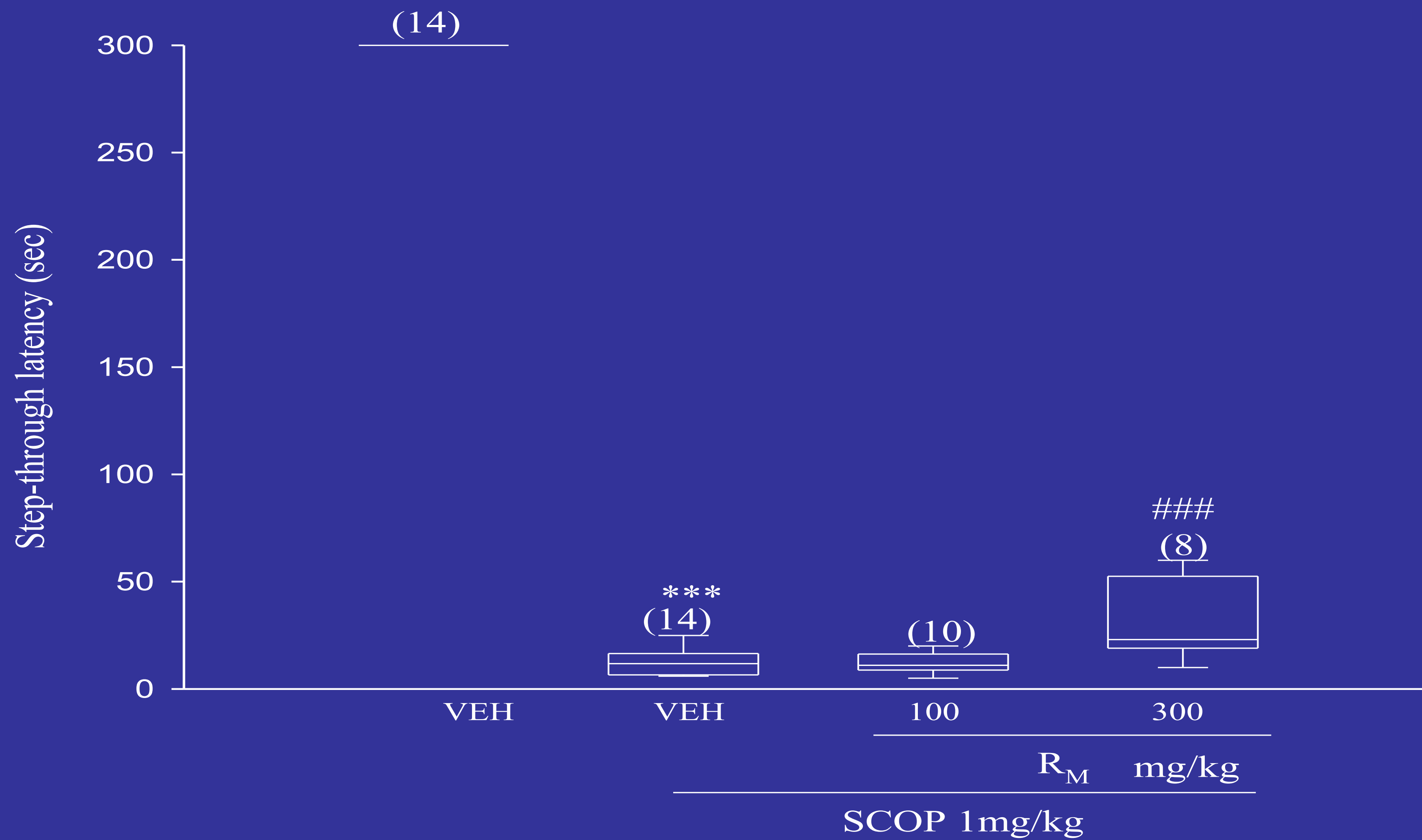
腎氣丸　　：地黃滋陰補腎為君藥

二. 地黃之主成分為梓醇(catalpol, CAT)

地黃成分 catalpol 之分離流程

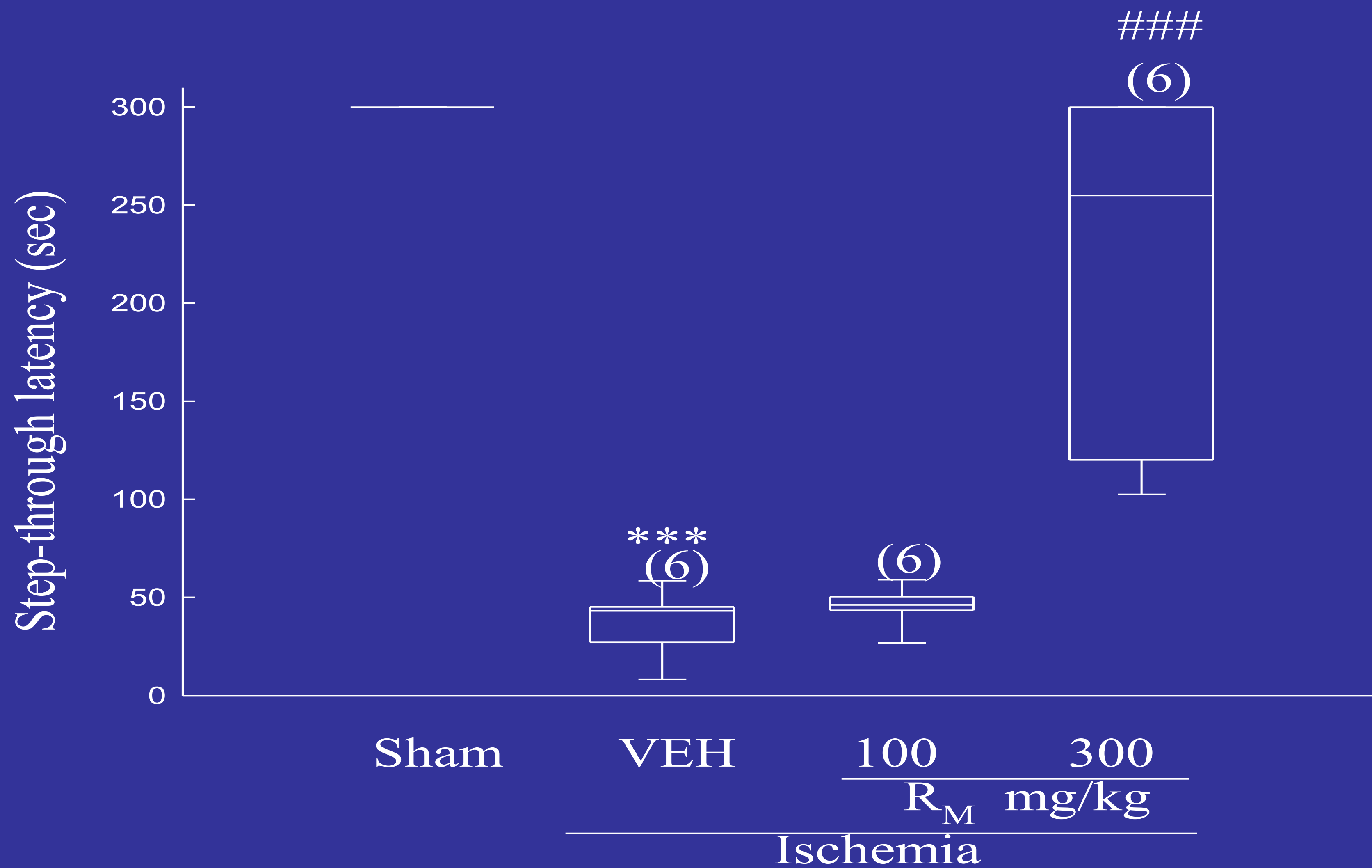


地黄

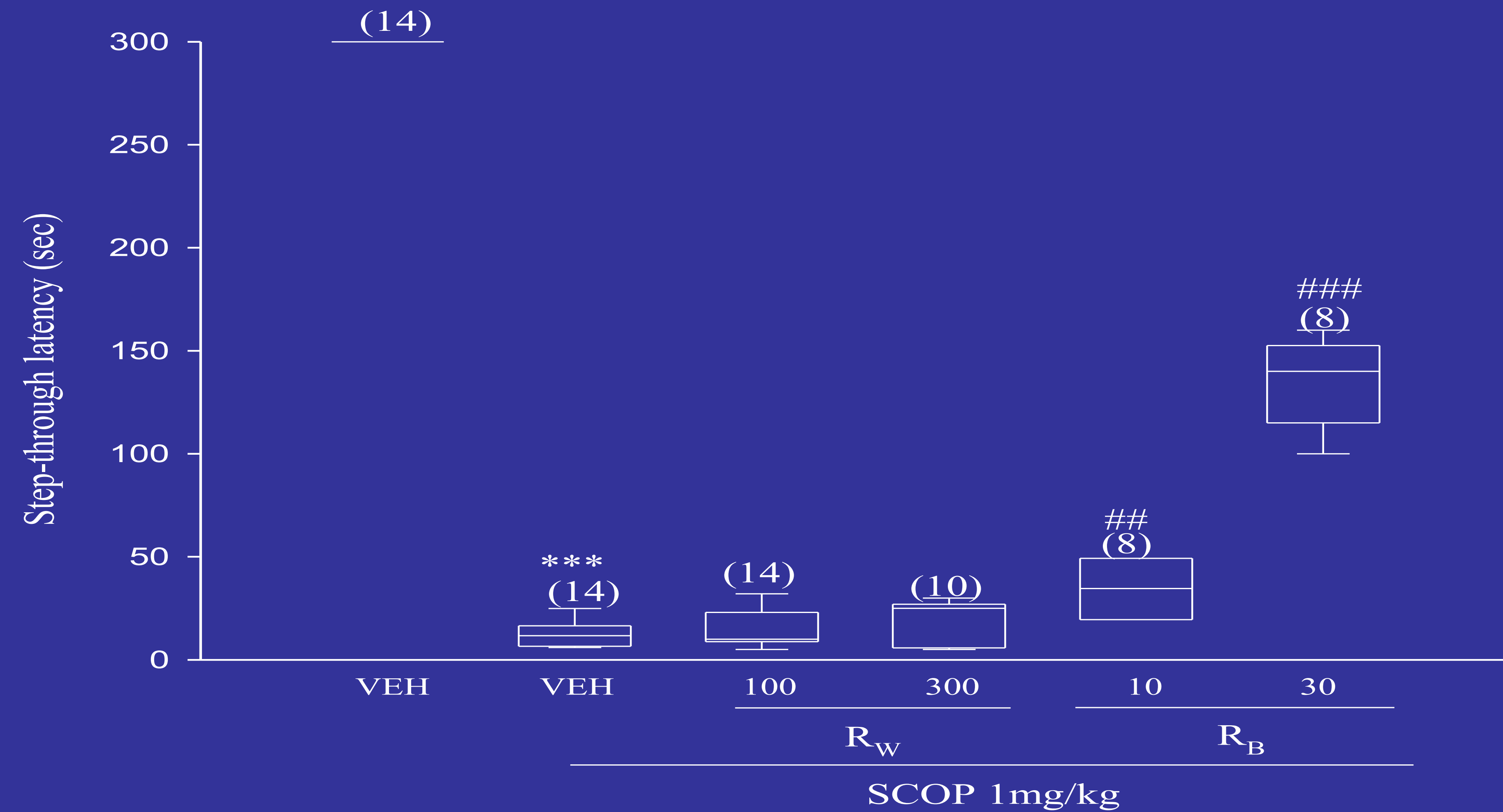


(14)
300
250
200
150
100
50
0
Step-through latency (sec)
***
(14)
(10)
###
(8)
VEH
VEH
100
300
R_M mg/kg
SCOP 1mg/kg

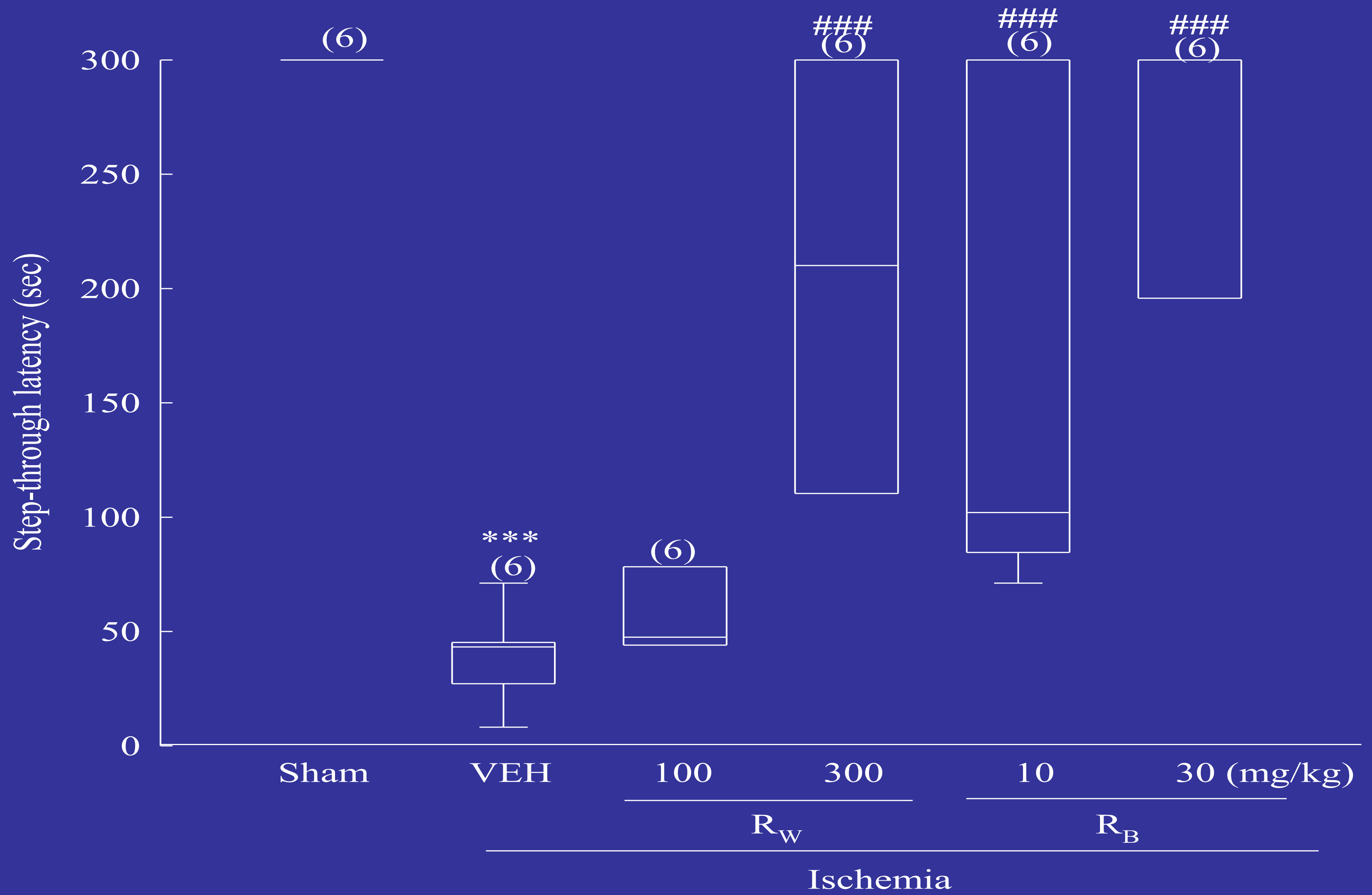
地黄



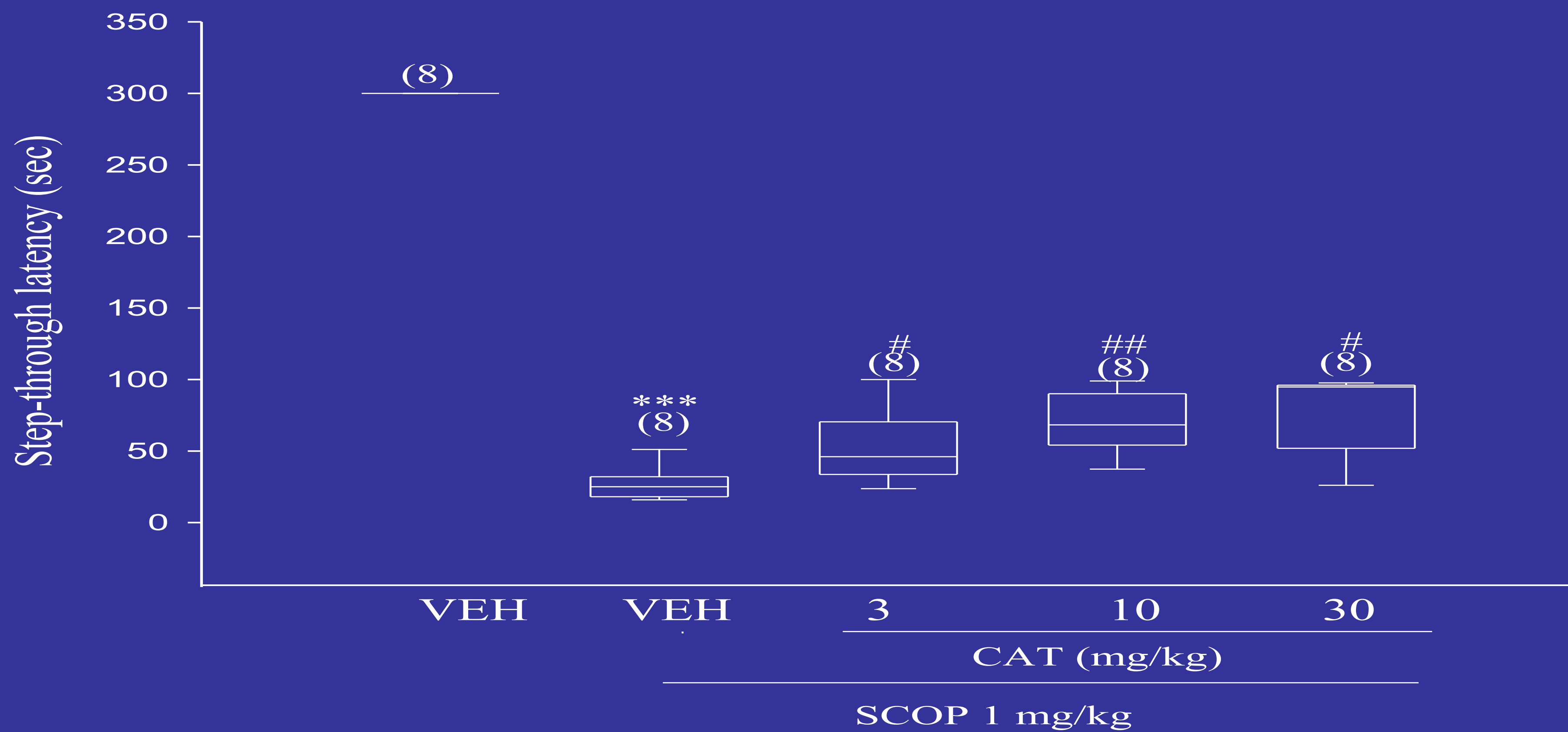
####
(6)
300
250
200
150
100
50
0
Step-through latency (sec)
***
(6)
(6)
Sham
VEH
100
300
R_M mg/kg
Ischemia



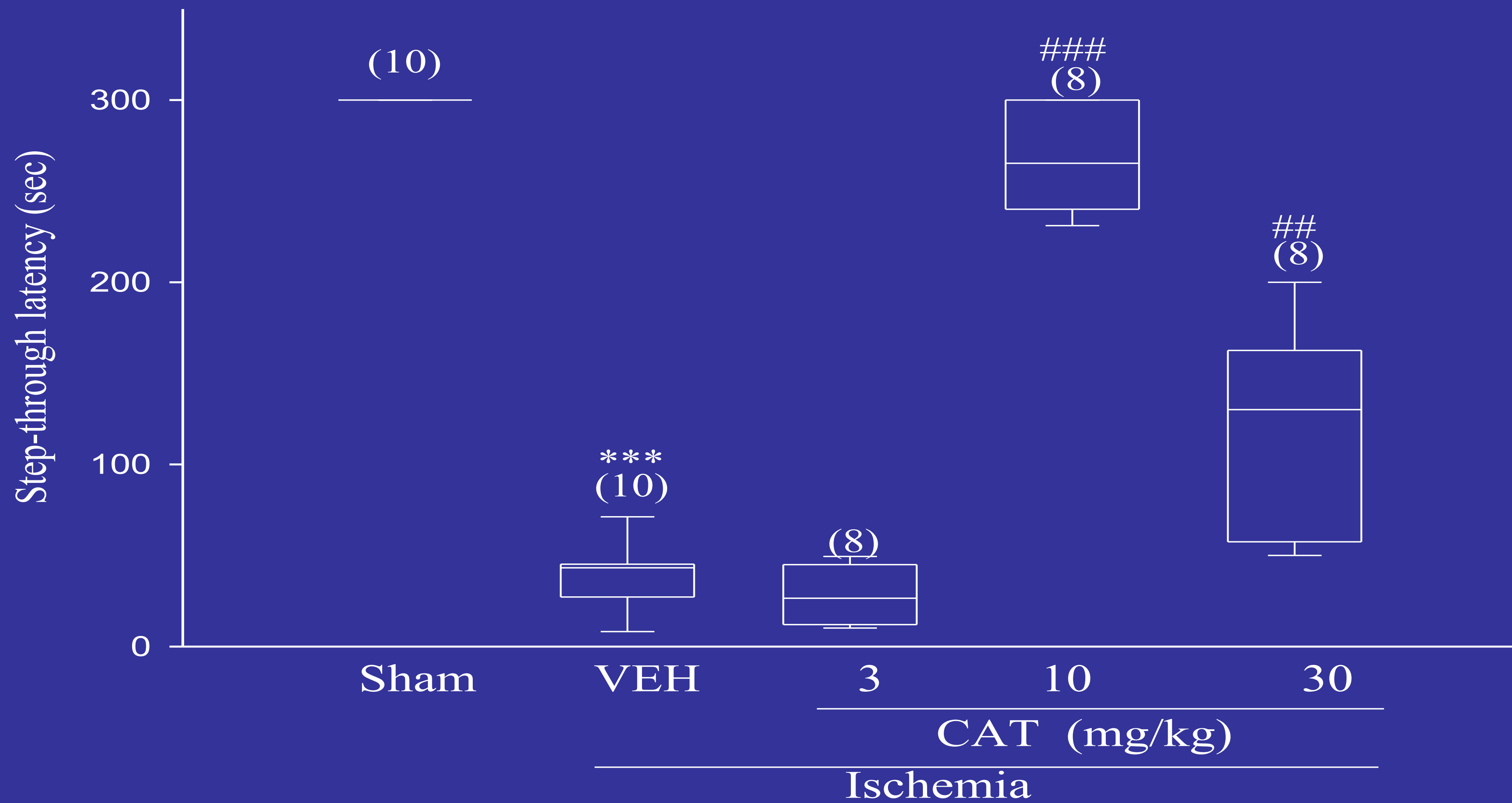
Step-through latency (sec)
300
250
200
150
100
50
0
(14)
***
(14)
(14)
(10)
##
(8)
###
(8)
VEH
VEH
100
300
10
30
R W
R B
SCOP 1mg/kg



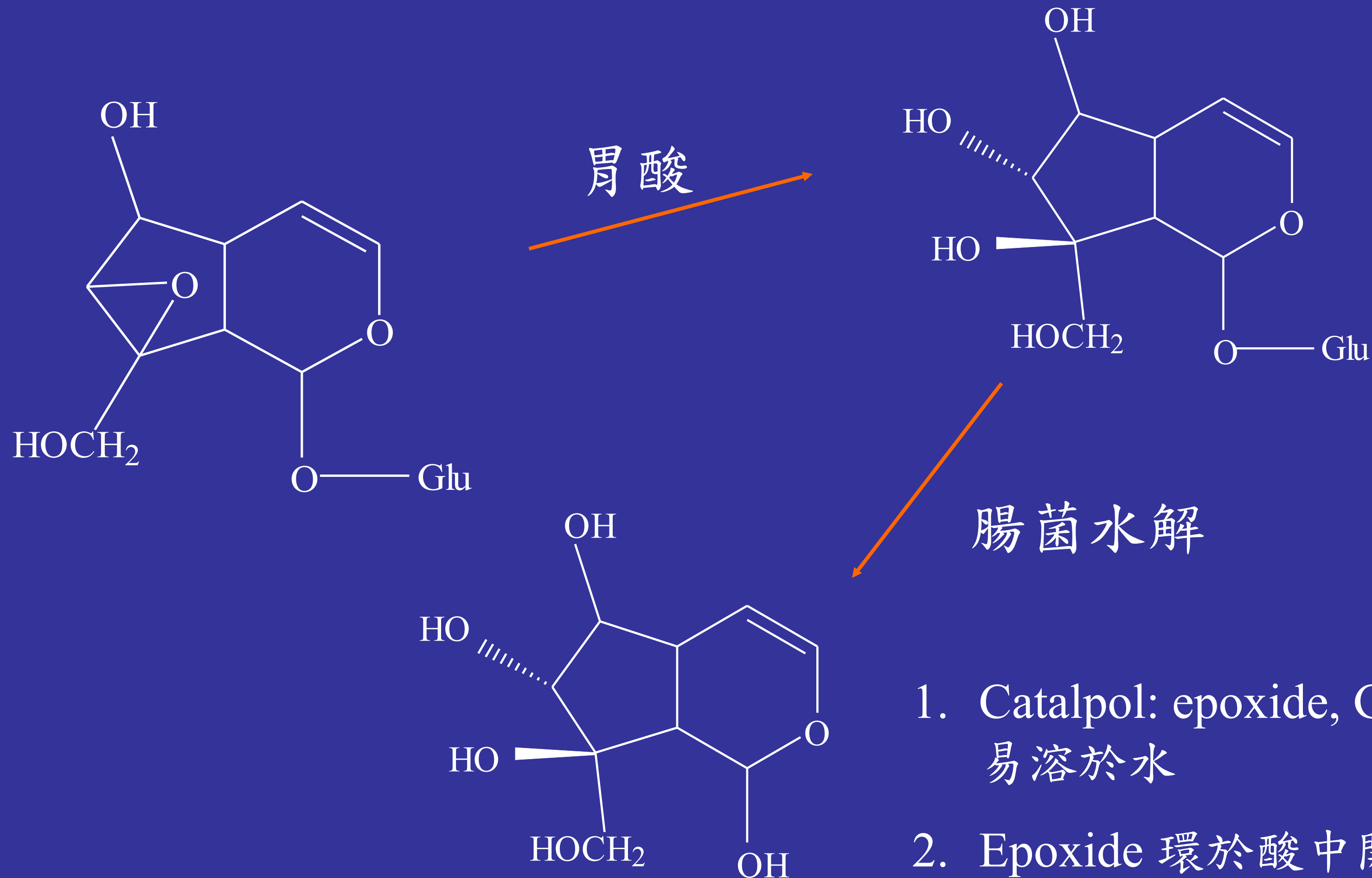
Step-through latency (sec)
300
250
200
150
100
50
0
(6)
***
(6)
(6)
###
(6)
###
(6)
###
(6)
Sham
VEH
100
300
10
30 (mg/kg)
R_W
R_B
Ischemia



Step-through latency (sec)
350
300
250
200
150
100
50
0
(8)
***
(8)
#
(8)
##
(8)
#
(8)
VEH
VEH
3
10
30
CAT (mg/kg)
SCOP 1 mg/kg

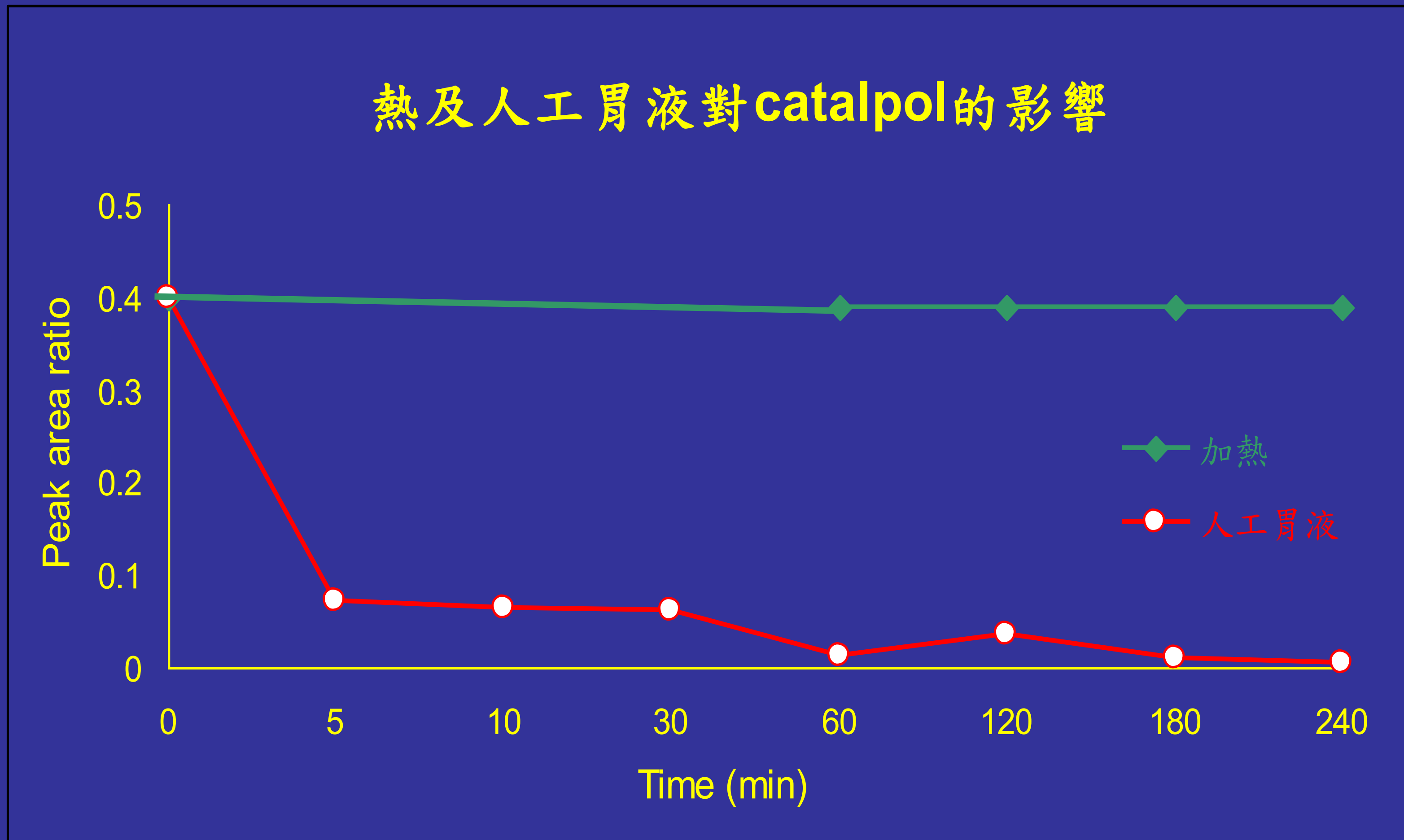

Step-through latency (sec)
300
200
100
0
(10)
***
(10)
(8)
###
(8)
##
(8)
Sham
VEH
3
10
30
CAT (mg/kg)
Ischemia

Catalpol 之代謝



1. Catalpol: epoxide, Glu..烴基高極性，易溶於水
2. Epoxide 環於酸中開環形成diol
3. CAT 及其代謝物，無法於GI吸收

熱及人工胃液對 catalpol 的影響



地黃成分catalpol 對痴呆大鼠腦部單胺濃度變化之影響

		Cortex			Hippocampus		
		NE	DA	5-HT	NE	DA	5-HT
Ischemia	Vehicle	⇩	⇧⇧	-	⇩	⇧	-
	catalpol	↑	-	-	↑	-	-
Aβ1-40	Vehicle	⇩	⇧	-	⇩	⇧	-
	catalpol	↑	↓	-	↑	↓	-

結 論(三)

一.梓醇(catalpol)對Scop、腦缺血、及類澱粉樣蛋白等所造成被動迴避、或水迷宮參考記憶障礙具改善作用，其作用機轉與降低腦部海馬迴與皮質DA之濃度、提升NE之濃度有關。

二.梓醇及其代謝物無法使胃腸道吸收進入體內，其於體內真正之吸收途徑有待更進一步研究。

益志類中藥

一. 神農本草經記載之『益志』類中藥共有22種：

- 上品14種：石菖蒲、人參、黃連、木香、巴戟天、杜仲、赤芝、遠志、龍膽等。
- 中品7種：通草、淫羊藿、鹿茸等。
- 下品1種：浪蕩子。

二. 本草綱目更添加了數種中藥如：天麻、薯蕷、香附、何首烏等；刪除了浪蕩子。

益智中藥對藥物誘發學習障礙之作用

中藥名稱	植物學名	改善效果
人參	*Panax ginseng* C.A. MEY	+++
石菖蒲	*Acorus gramineus* SOLAND.	++
薯蕷	*Dioscorea opposita* THUNB	—
黃連	*Coptis chinensis*	+
三七	*Panax notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN	++
丹參	*Salvia miltiorrhiza* BGE	+
天麻	*Gastrodia elata* BLUME	+++
香附	*Cyperus rotundus* L.	—
何首烏	*Polygonum multiflorum* THUNB.	—
補骨脂	*Psoralea corylifolia* L.	+

天麻之本草記載

一. 來源：蘭科植物天麻*Gastrodia elata* BLUME的乾燥塊莖。

二. 名稱：

1. 神農本草經，原名“赤箭”。
2. 藥性論，始稱“天麻”。
3. 藥性論，又稱“定風草”。

天麻之功效

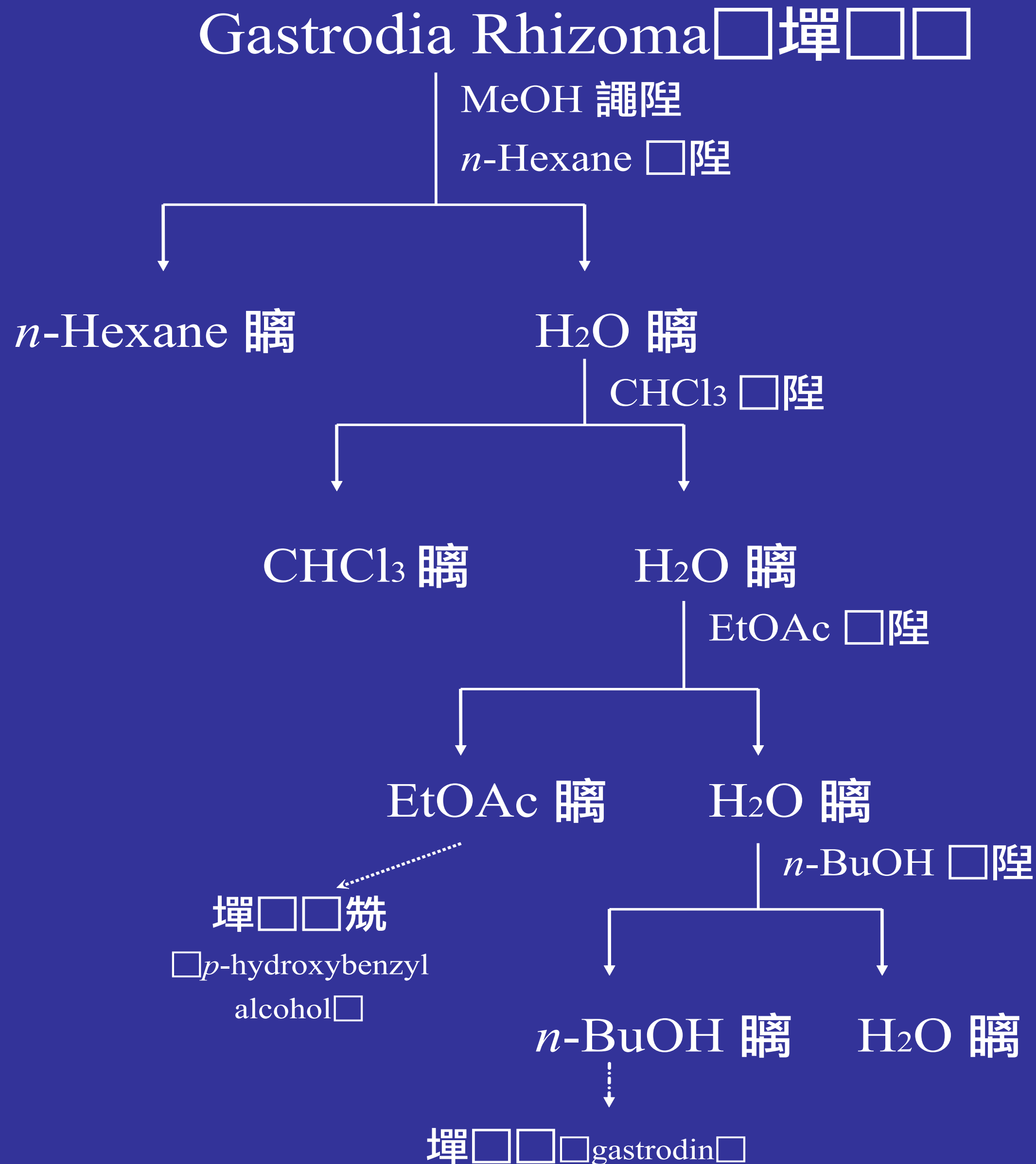
1. 肝風內動之頭痛、頭暈目眩。
2. 其用有四：
   1) 療大人風熱頭痛。
   2) 小兒風癇驚悸。
   3) 諸風麻痹不仁。
   4) 風熱語言不遂。



⇦⇩天麻

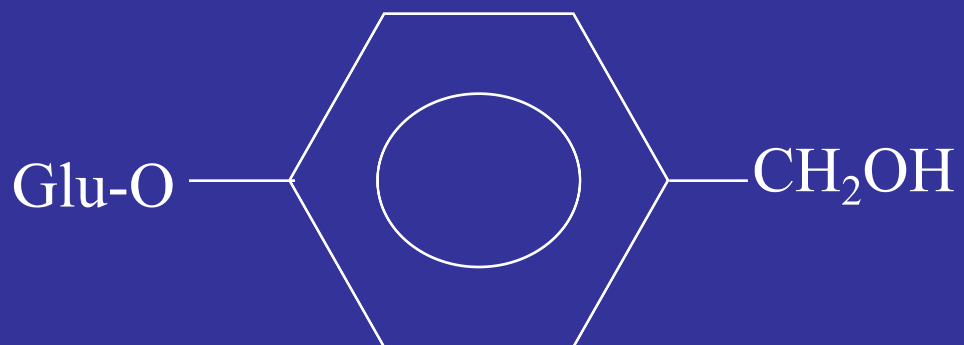


天麻有效成分之分離流程



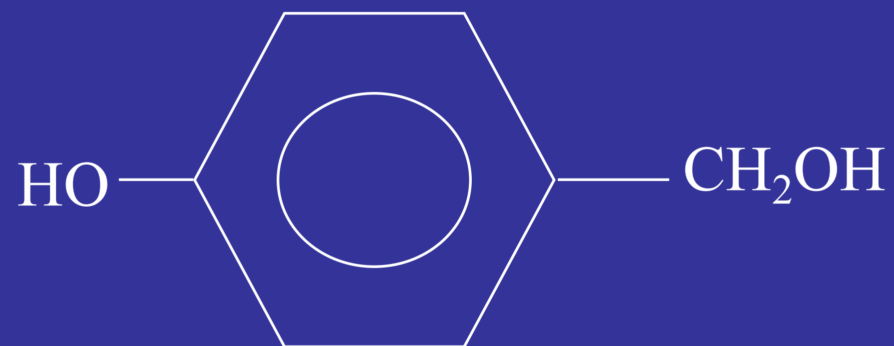
天麻成分分離

1. 天麻苷（gastrodin）：自正丁醇層分離而得
2. 天麻苷元（*p*-hydroxybenzyl alcohol）：自乙酸乙酯層分離而得



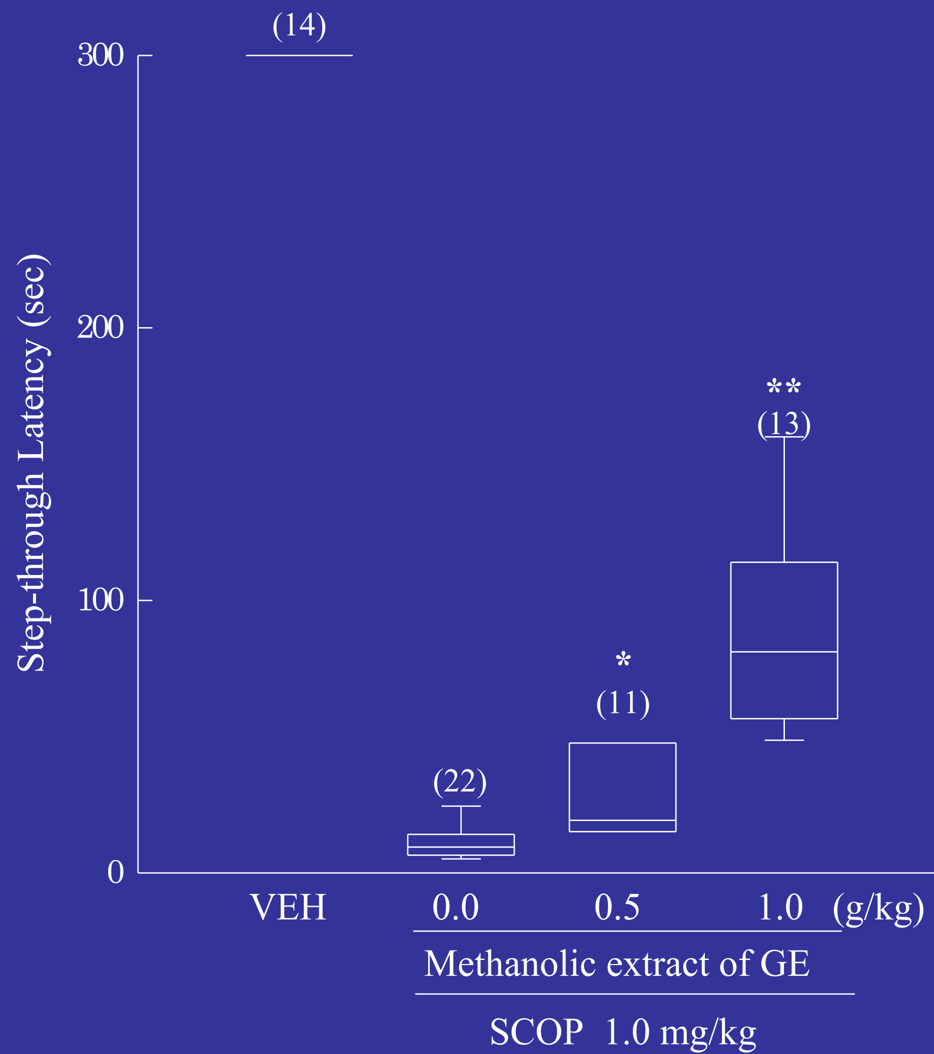
天麻苷

Gastrodin

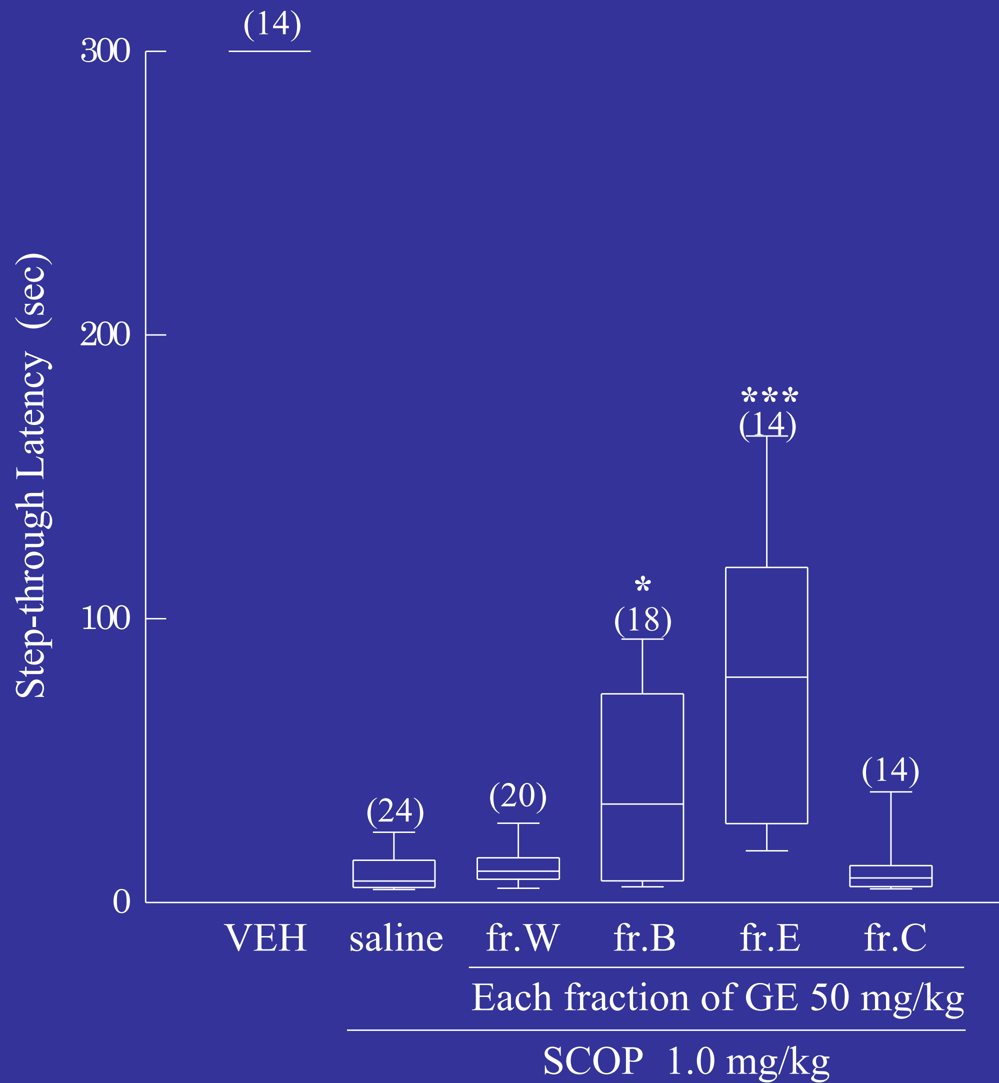


天麻苷元

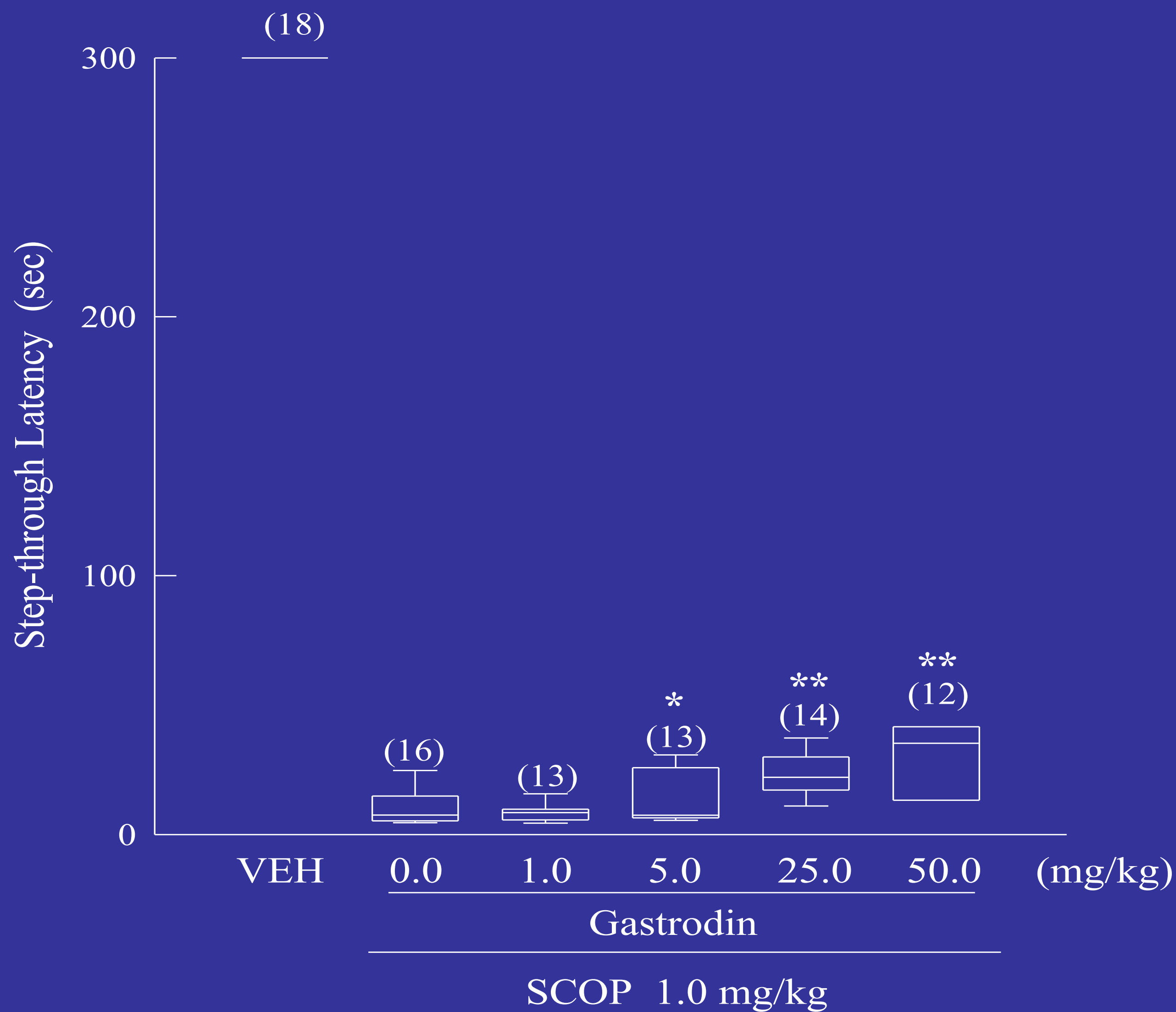
p-hydroxybenzyl alcohol



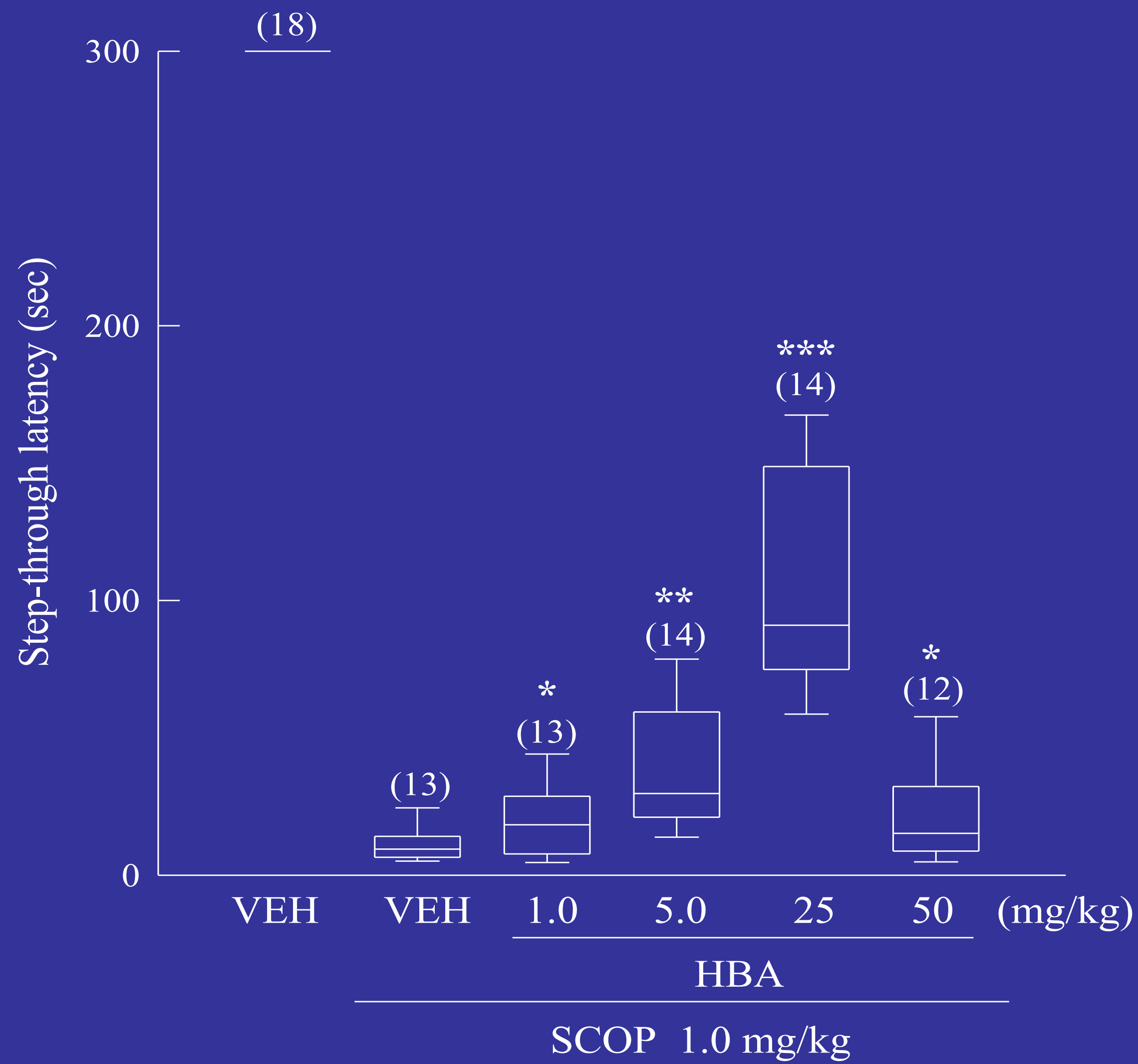
天麻甲醇粗抽物可延長被 SCOP縮短之明室滯留時間。



天麻甲醇粗抽物之正丁醇層及乙酸乙酯層可延長被 SCOP縮短之明室滯留時間。

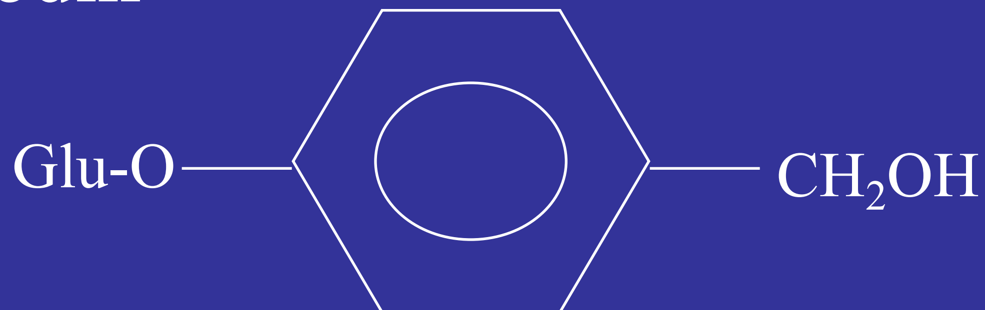


天麻苷可延長被 SCOP縮短之明室滯留時間。

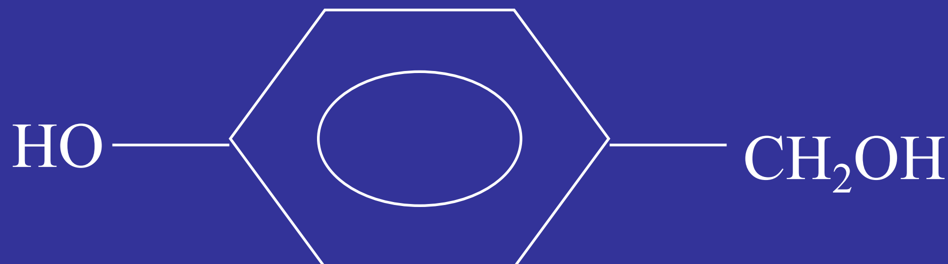


天麻苷元可延長被 SCOP縮短之明室滯留時間。

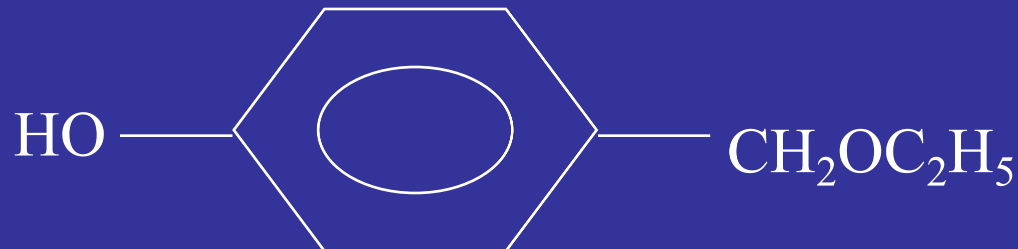
Gastrodin

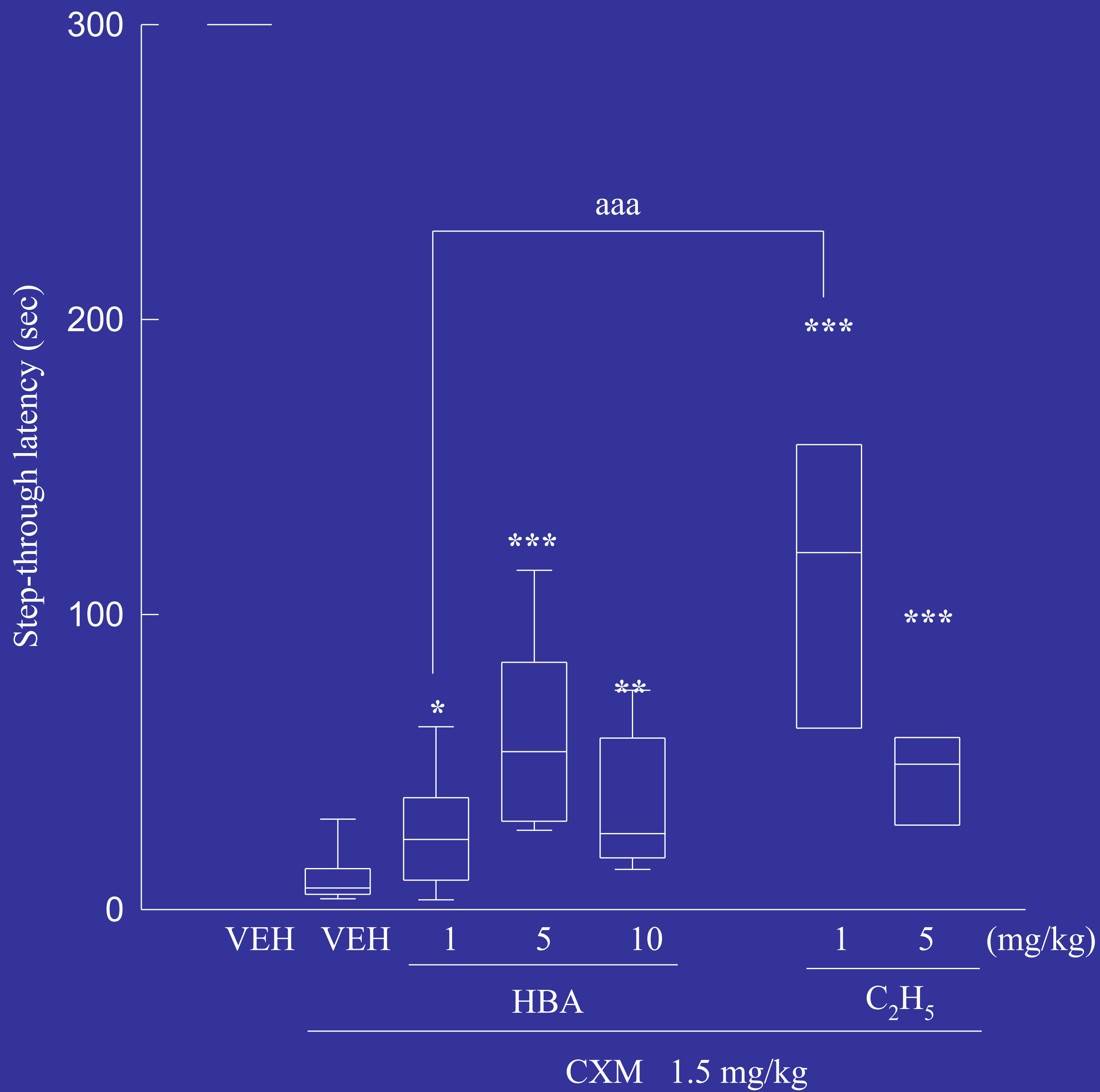


p-hydroxybenzyl alcohol



p-hydroxybenzyl ethylester




300
200
100
0
Step-through latency (sec)
aaa
***
***
*
**
***
VEH
VEH
1
5
10
1
5
(mg/kg)
HBA
C_2H_5
CXM 1.5 mg/kg

人參配伍天麻每天一次連續給藥一週對東莨菪鹼誘發大鼠健忘症之作用

組別	口服劑量（g/kg）	明室滯留時間（秒）
正常組		＞300
東莨菪鹼組		16.9±0.3
東莨菪鹼組加預防組		
人參	0.5	48.8±7.5*
	1	122.5±12.4**
天麻	0.5	26.9±6.7
	1	86.1±13.3**
人參0.5加天麻0.5		187.4±10.2***

結 論(四)

一. 天麻苷元可改善藥物誘發學習獲得、鞏固及再現等障礙之作用，其作用機轉:

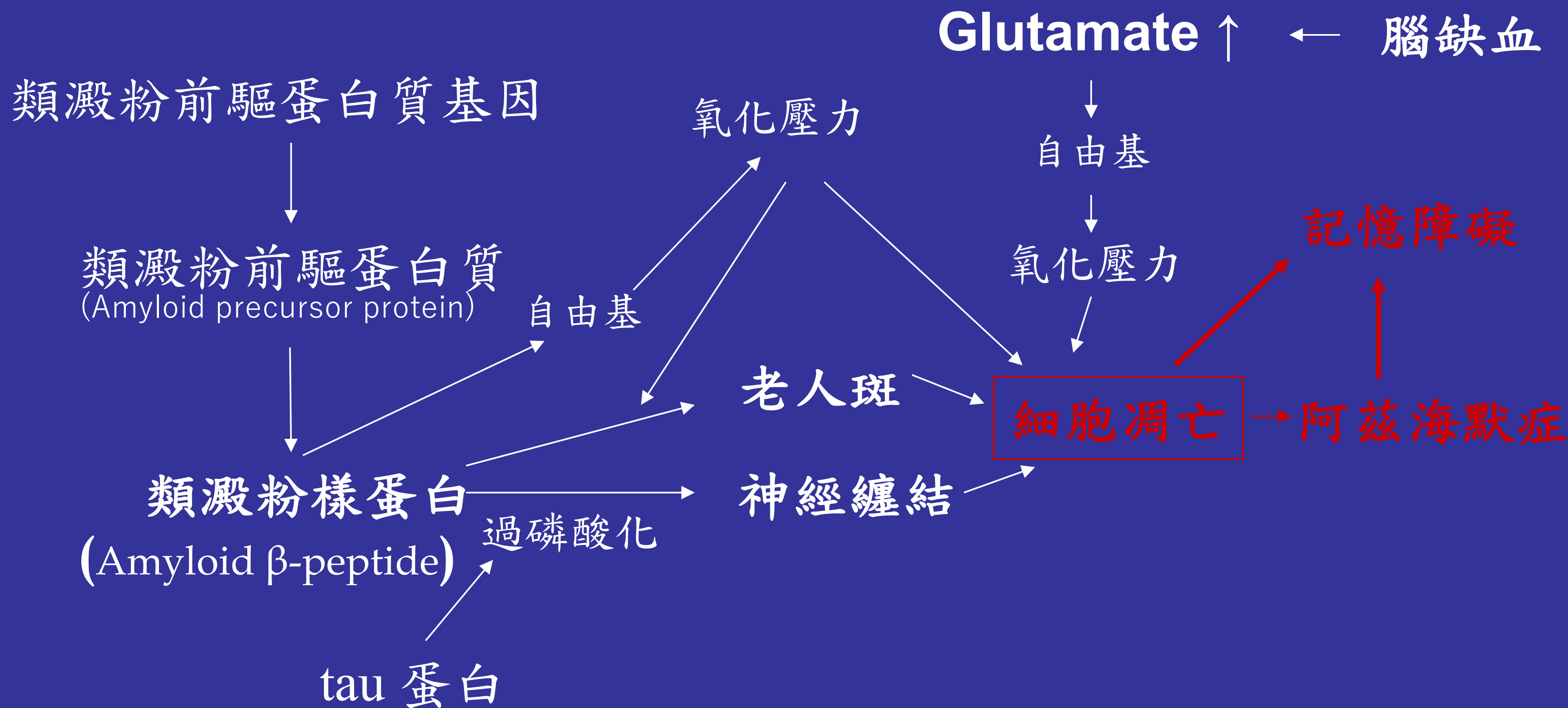
1. 活化中樞乙醯膽鹼神經系統及降低中樞血清緊素神經系統
2. 活化週邊神經系統
3. 活化腎上腺機能

二. 天麻苷元之衍生物其藥效增強

註： 14.Wu CR et al:Planta Medical.62(4),317-321.1996

15.Hsieh MT:Pharmacol Biochem Behav.60(2)337-343.1998.

Alzheimer's disease ・ 腦缺血 細胞凋亡致病機轉



Amyloid β-peptide 神經毒性

Amyloid β-peptide



自由基



氧化壓力

(Xiao XQ. *J. Neurosci. Res*. 2000)



細胞凋亡

(Guo Q. *J. Neurosci. Res*. 1999)



學習記憶障礙

（Tanaka et al., Eur J Pharmacol 1998）

癡呆神經細胞凋亡實驗模式

Apoptosis:

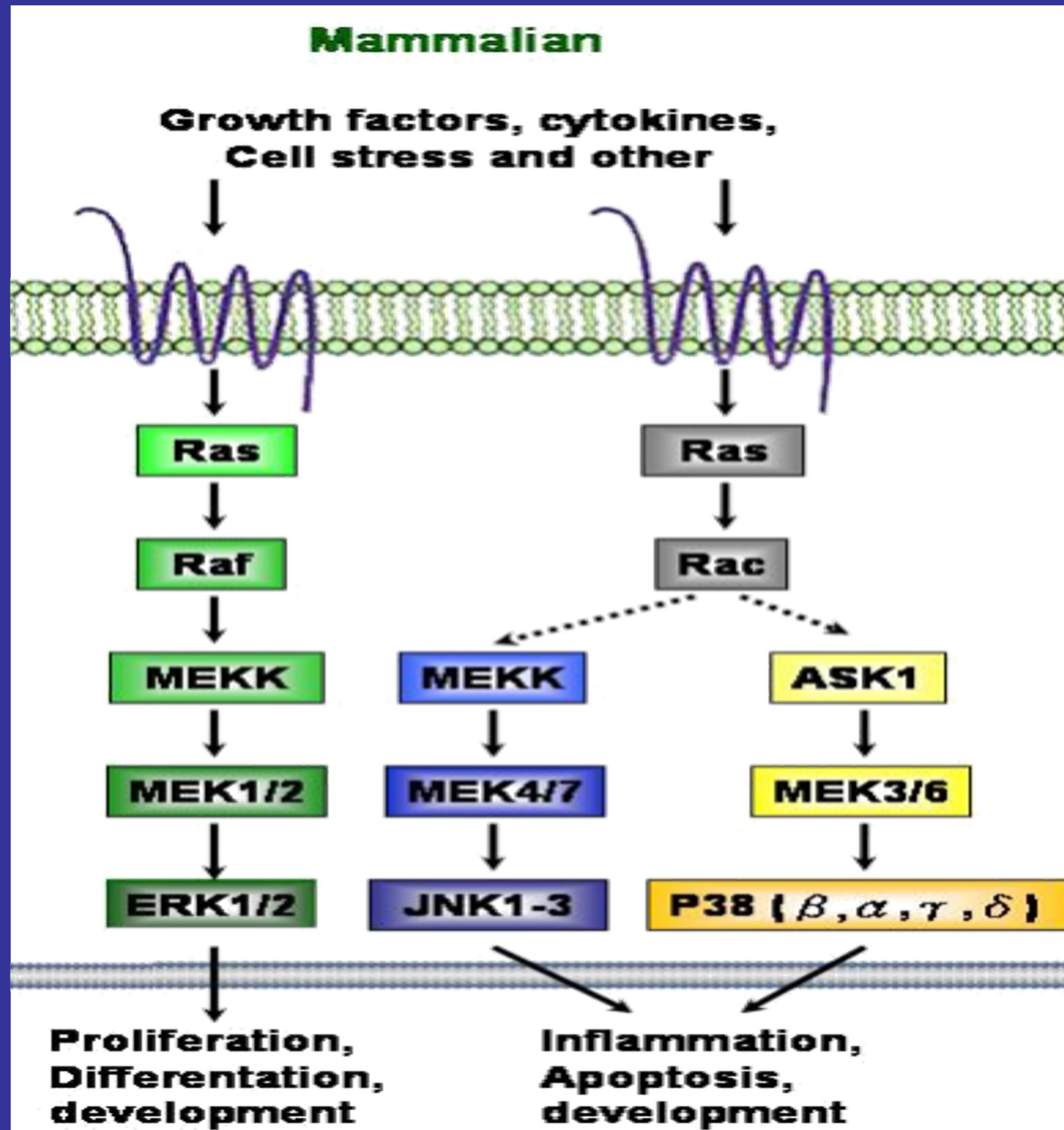
- Amyloid β-peptide
- Oksaidic acid-induced PHF

  配對螺旋絲狀體(Paired Helical Filament)
- Tau protein
- Apo E

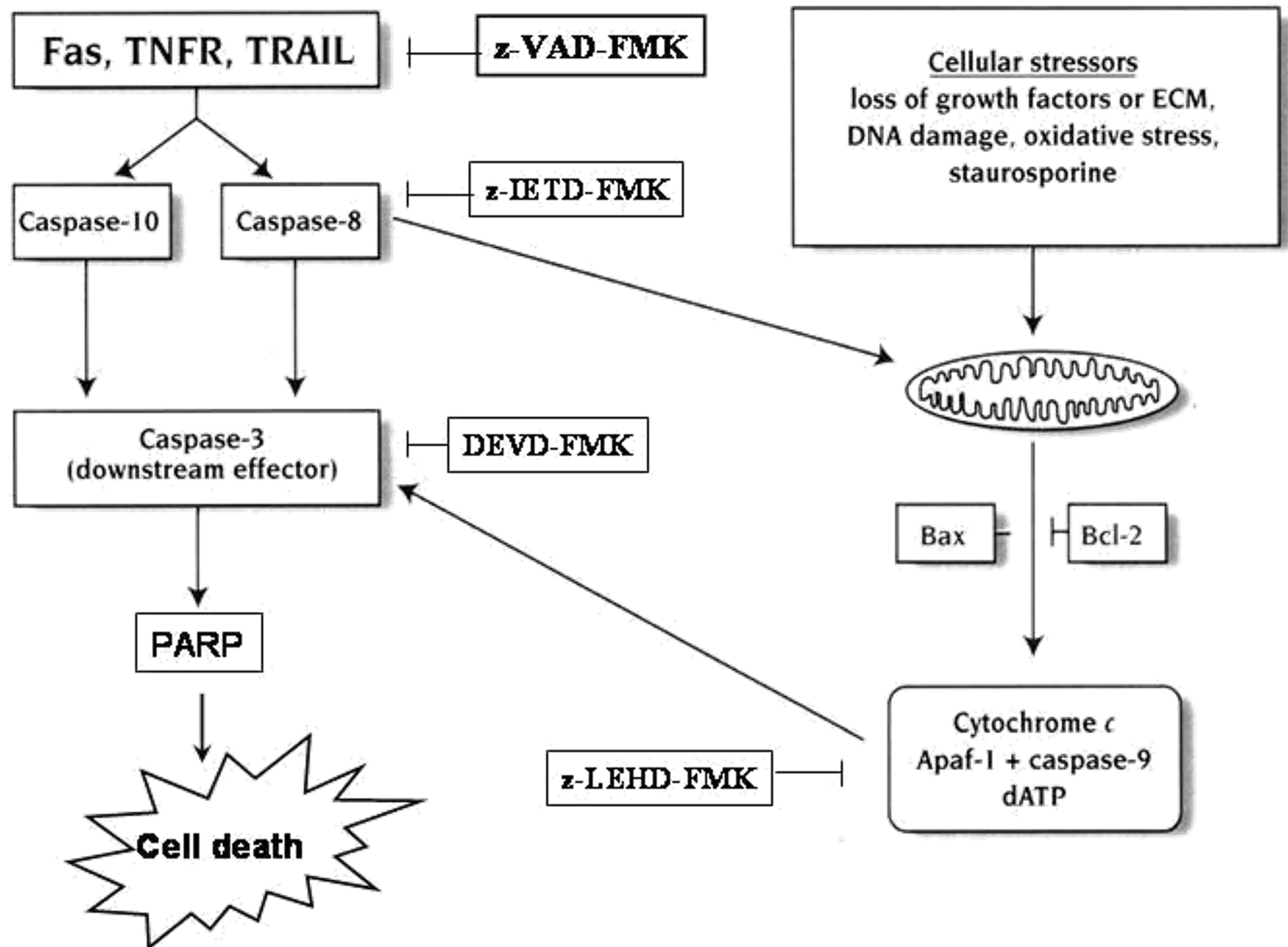
Apoptosis Pathway

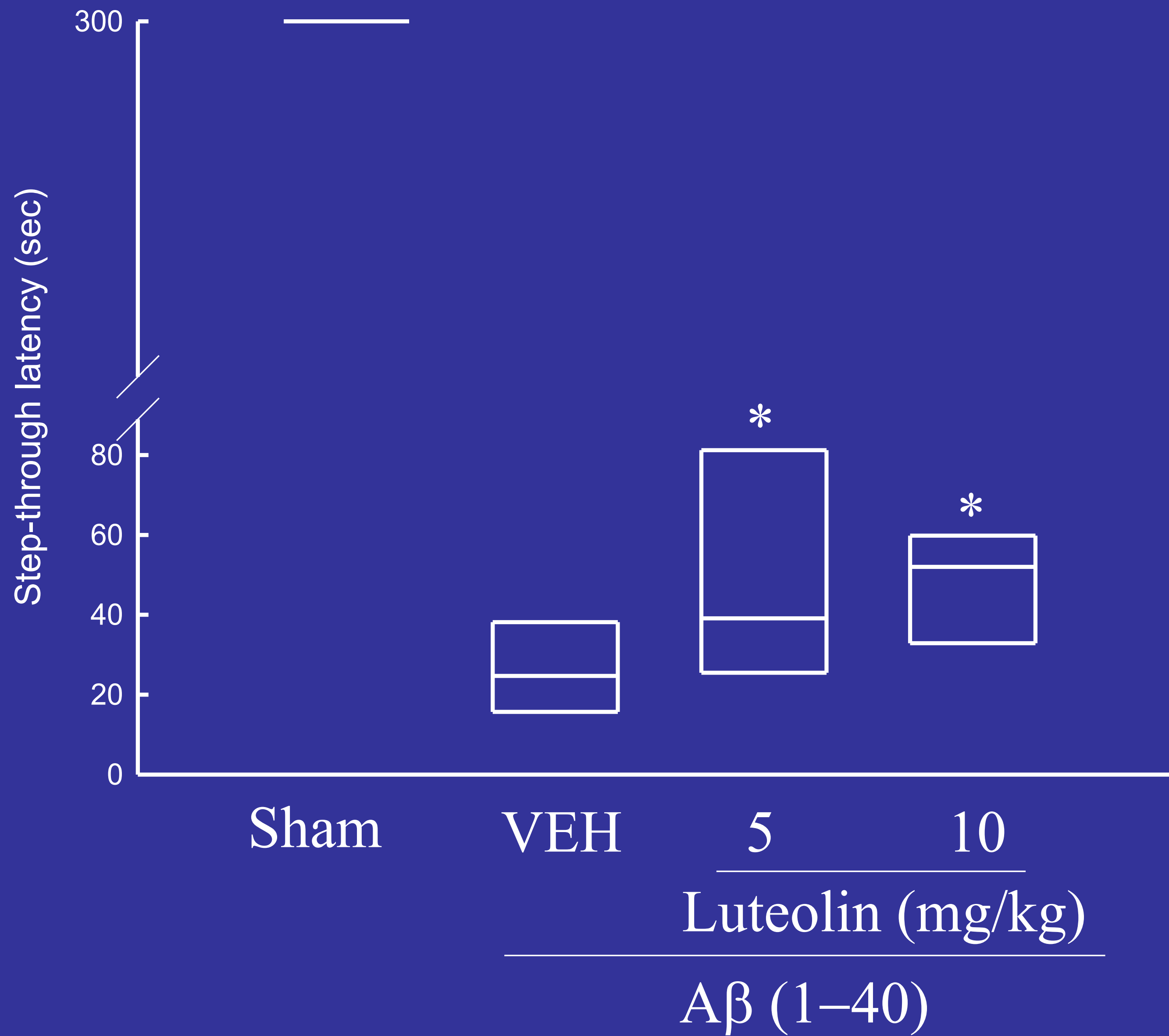
- MAPK Pathway
  - JNK
  - ERK
  - P38
- Caspase Pathway
  - Caspase - 3, 8, 9

MAPK PATHWAY

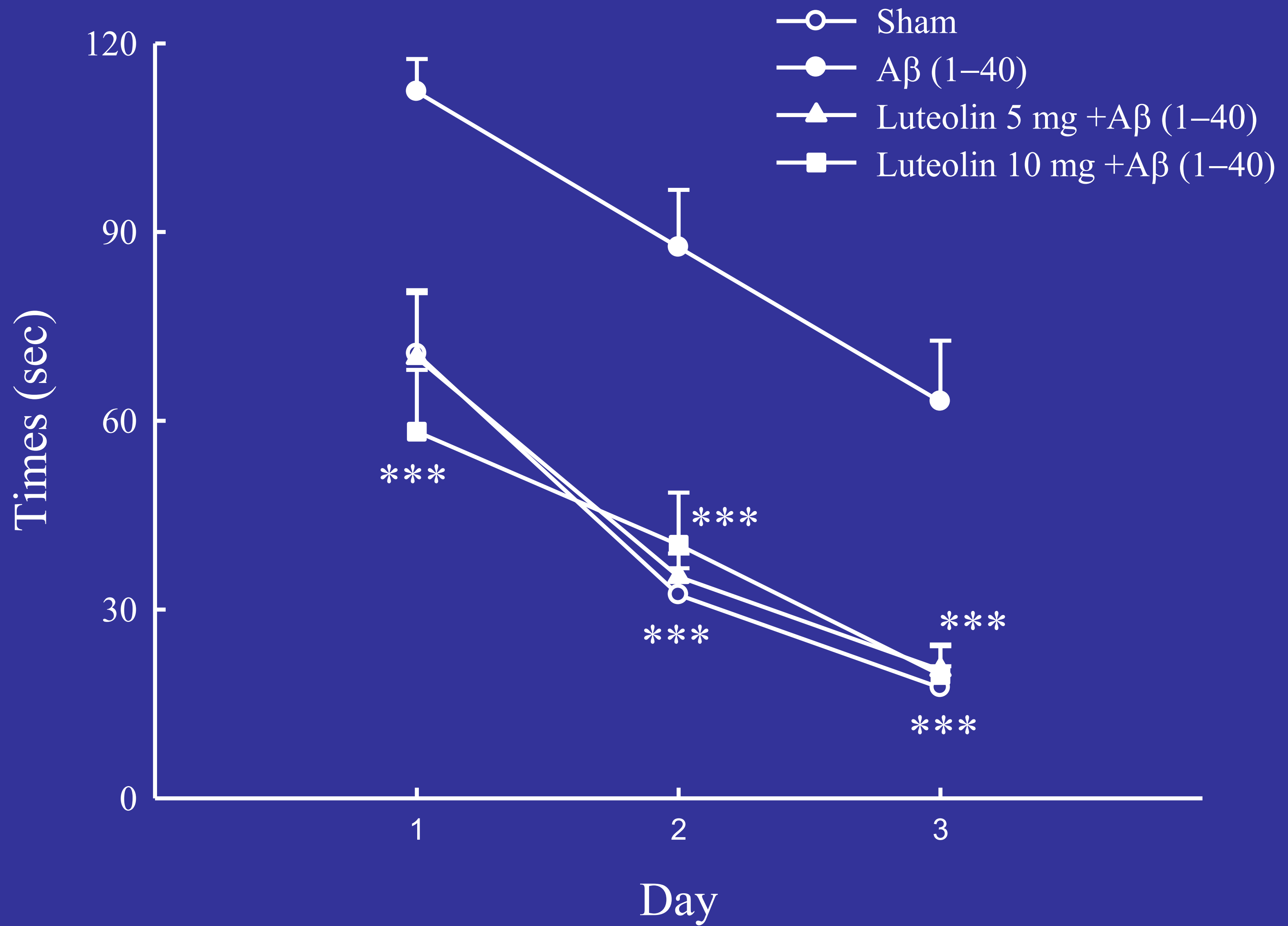


Caspase and Apoptosis

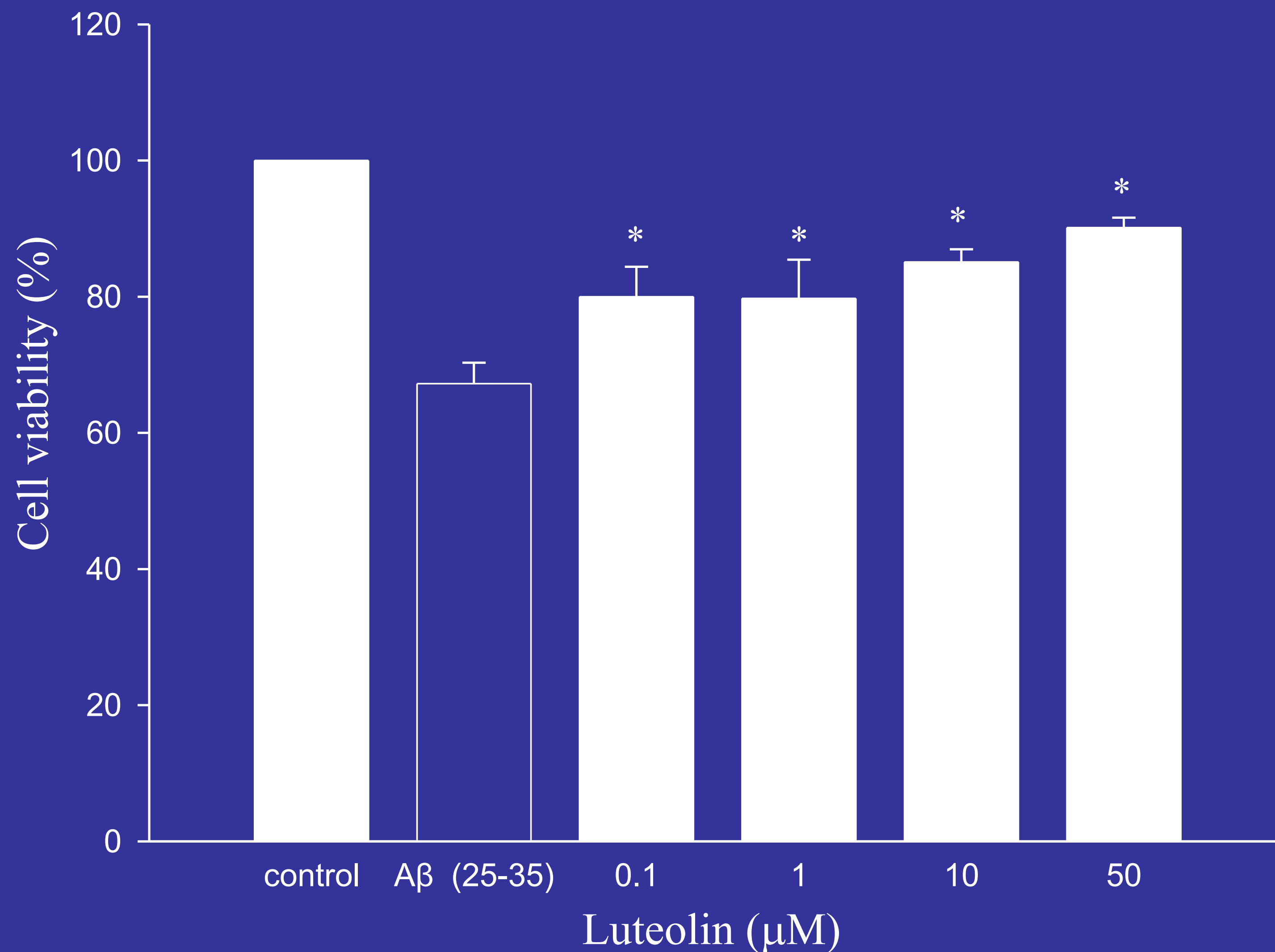




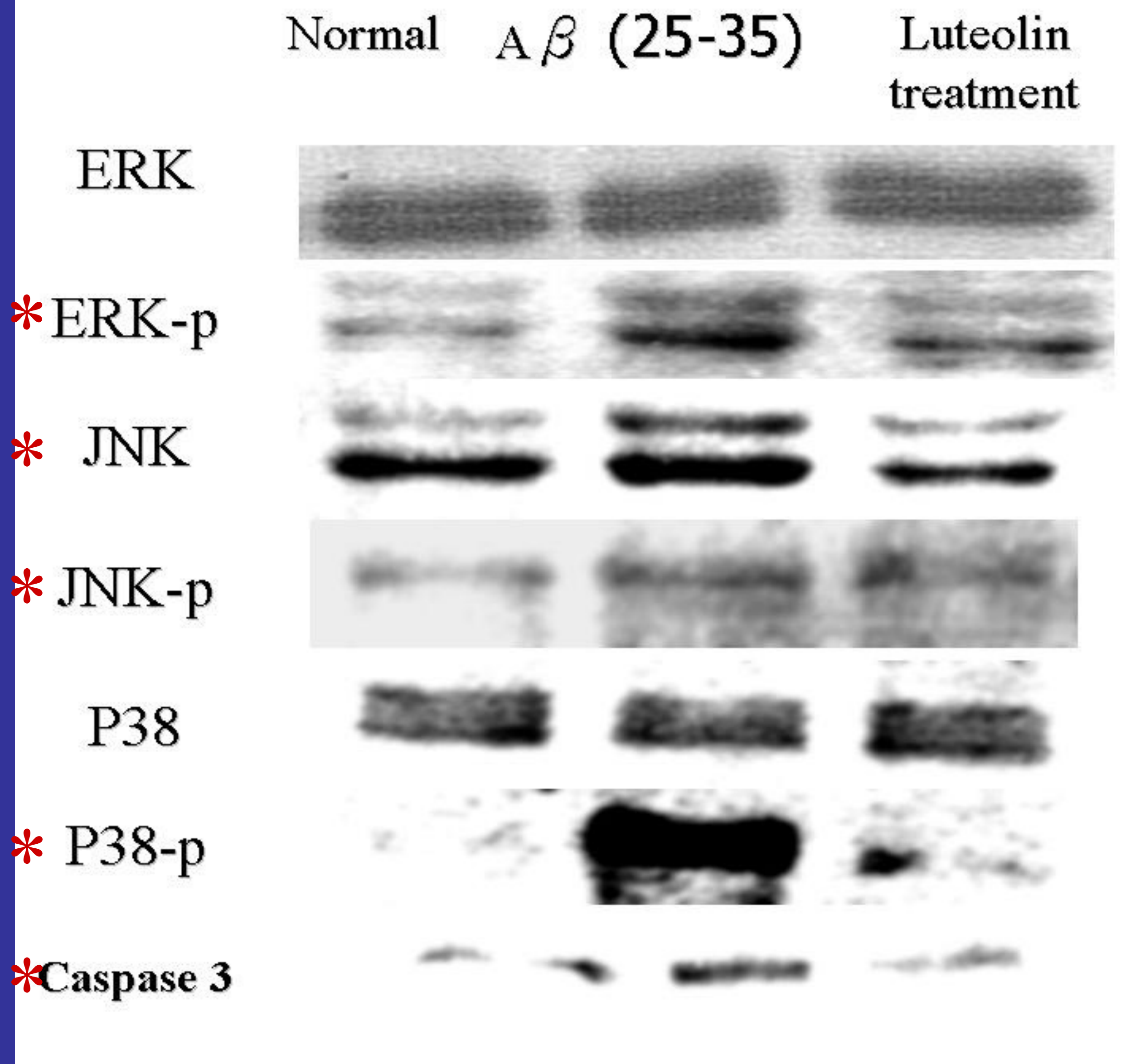
Effects of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the performance impairment induced by Aβ (1-40) in rats. *$P<0.05$ compared with Aβ (1-40) group.



Effect of luteolin (5 and 10 mg/kg, p.o.) on the water maze performance spatial memory impairment induced by Aβ (1-40) in rats. ***$P<0.001$, compared with Aβ (1-40) group.



Protective effect of luteolin on Aβ (25-35)-induced toxicity in rat cortical neurons. Neurons were pretreated for 2 hr with Luteolin, then further treated with 10 μM of Aβ (25-35) for 48 hr. Cell viability was assessed by measuring the MTT reduction. Values are the Mean ± SEM expressed as the percentage of control value. *$P<0.05$ compared with Aβ (25-35) group.



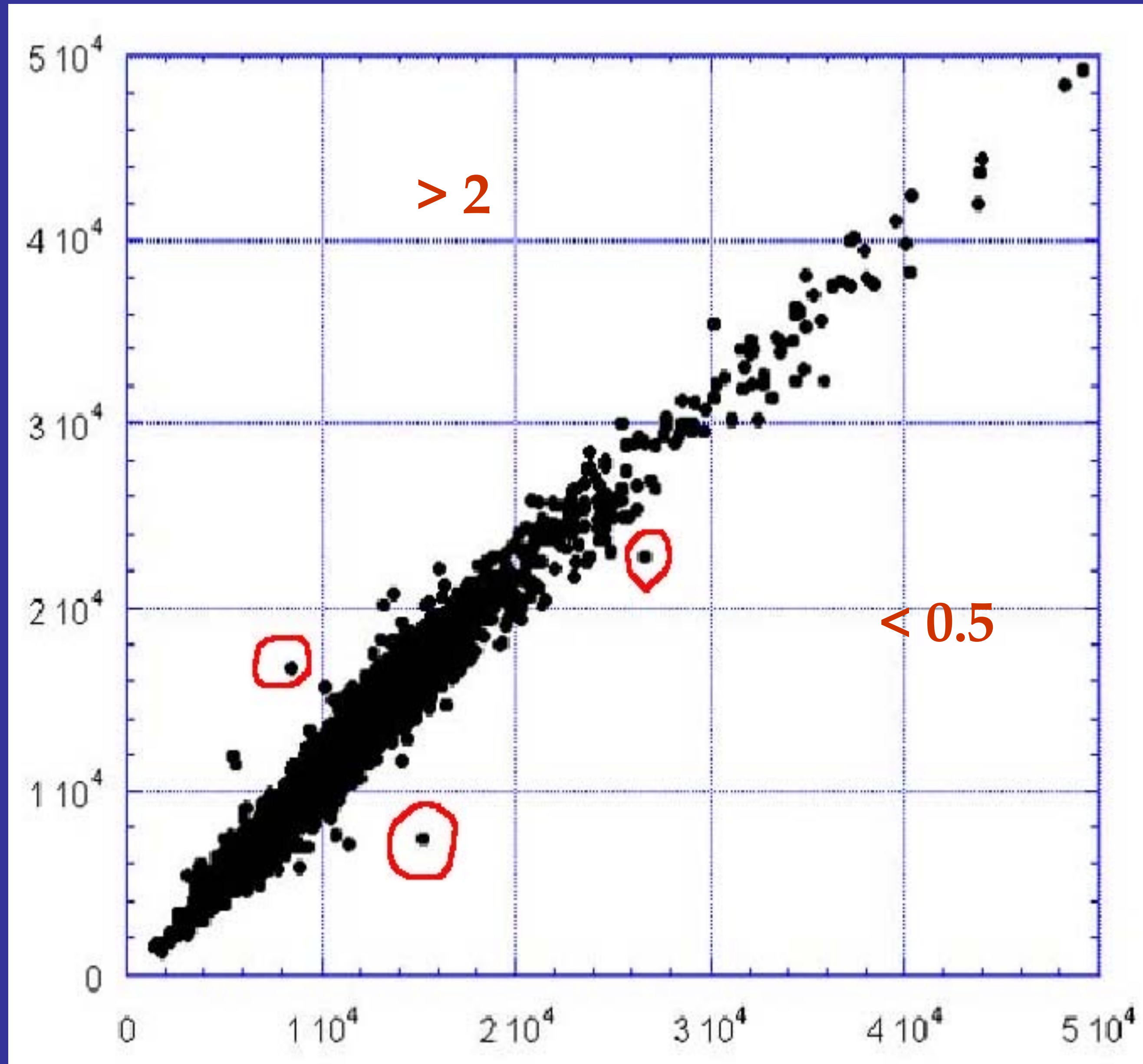
Immunoblot analysis of luteolin on Aβ (25-35)-induced protein levels change of ERK, phosphor-ERK, JNK, phosphor-JNK, P38, phosphor-P38 and caspase 3 in rat cortical neurons. Neurons were pretreated for 2 hr with Luteolin, then further treated with 10 μM of Aβ (25-35) for 48 hr.

結論(五)

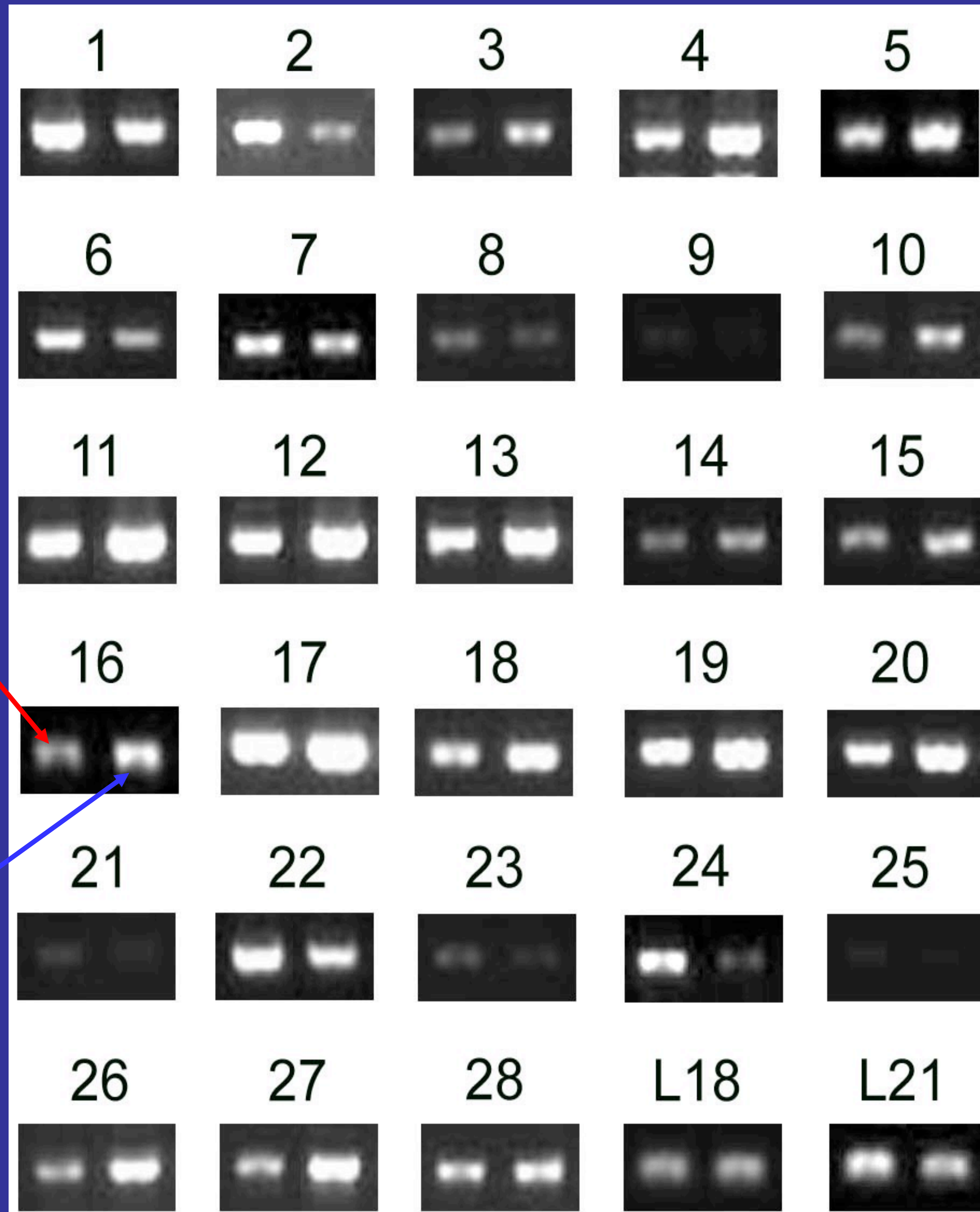
一. Luteolin對Amyloid β-peptide (Aβ)誘發被動迴避及水迷宮空間學習障礙具有改善作用，且由Aβ對於大鼠cortical neuron 細胞調亡有保護作用，其保護作用與降低ERK-p、JNK、JNK-p、P38-p及Caspase 3 等酵素活化有關。

二. 分子細胞研究是中藥智能增進劑未來研發之趨勢。

Scopolamine 對大鼠hippocampus 基因表現



Scopolamine 對大鼠 hippocampus 基因表現 (RT-PCR)

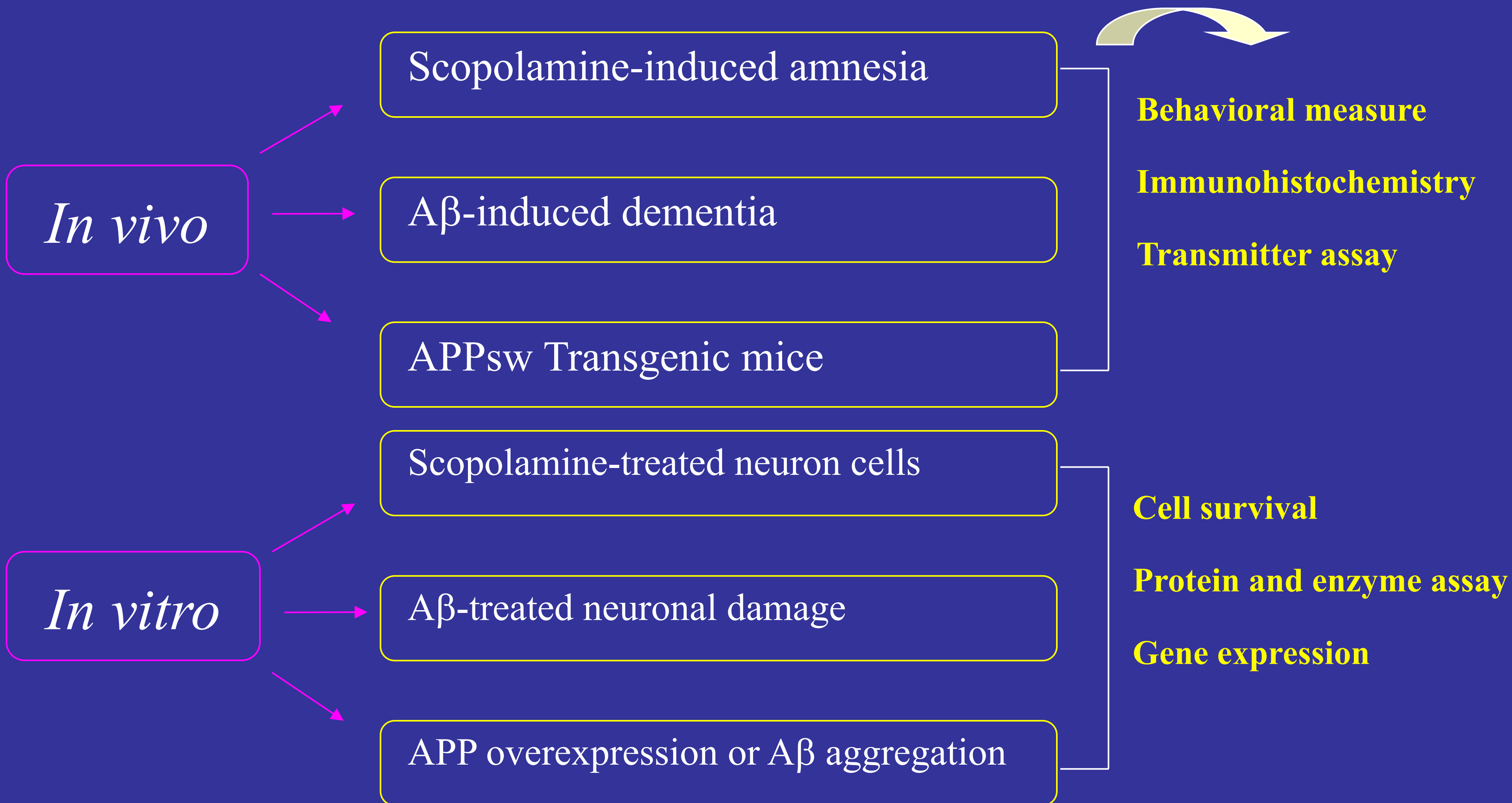


scopolamine

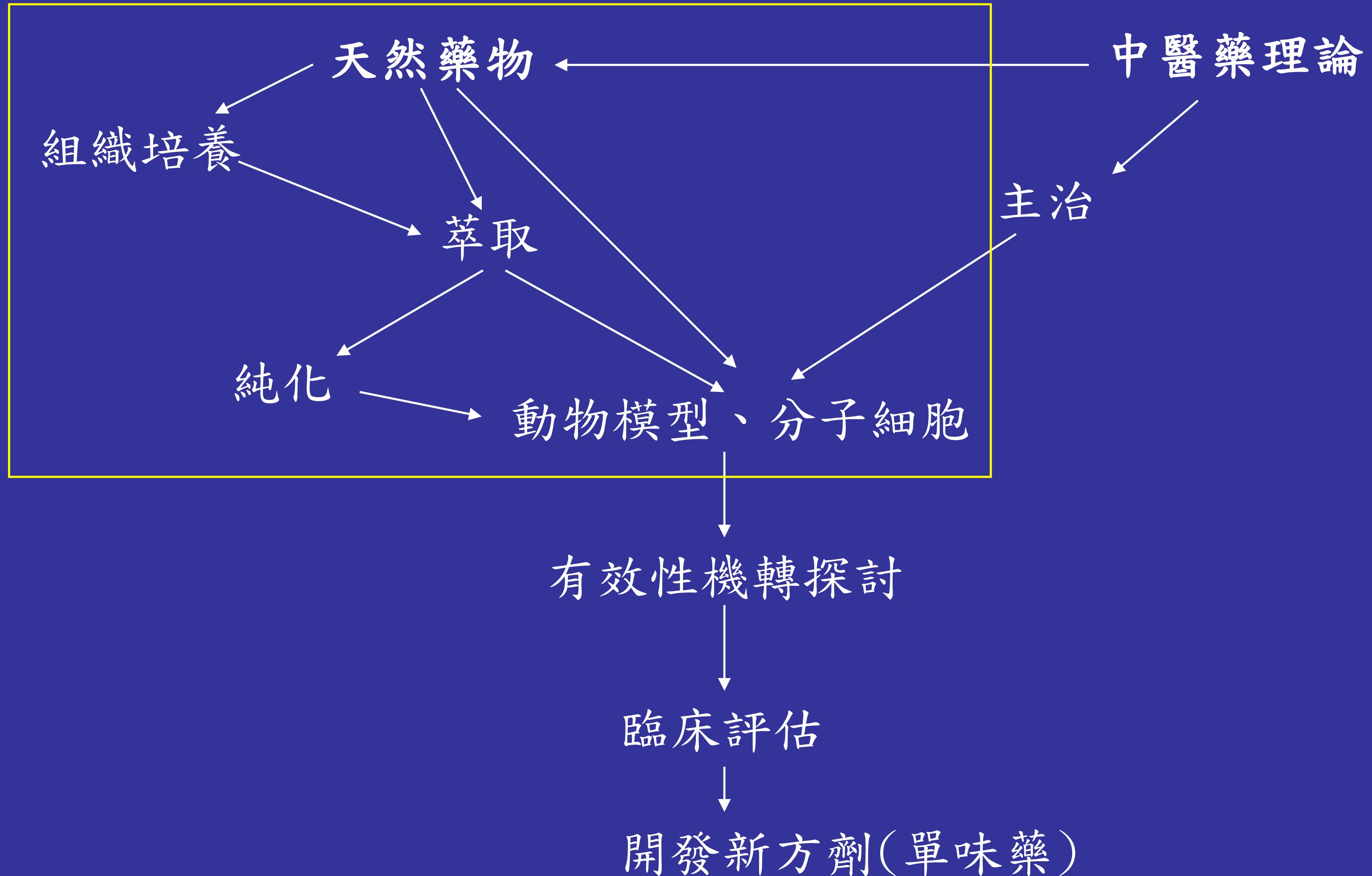
saline

Hsieh MT et al. Life Sciences 73. 1007-1016 (2003)

中藥智能增進劑之研究發展(一)



中藥智能增進劑之研究發展(二)



- 補骨脂。別名：破故紙
- 木蝴蝶。別名：破故紙

補骨脂

- 補骨脂(藥性論)。別名：破故紙
  - 豆科(Leguminosae)植物補骨脂Psoralea corylifolia L. 的成熟果實。
  - 功效： 補腎助陽，溫脾止瀉，納氣平喘。
  - 臨床應用：陽萎遺精，遺尿尿頻，腰膝冷痛，腎虛作喘。

木蝴蝶

- 木蝴蝶(綱目拾遺)。別名：故紙花 ，破故紙
  - 紫葳科 (Bignoniaceae)植物木蝴蝶 Oroxylum indicum (L.) Vent. 的成熟種子。
  - 功效：清肺利咽，疏肝和胃。
  - 臨床應用：肺熱咳嗽，喉痺，音啞，肝胃氣痛。



POLSKA AKADEMIA MEDYCYNY
POLISH ACADEMY OF MEDICINE



przyznaje/awarded

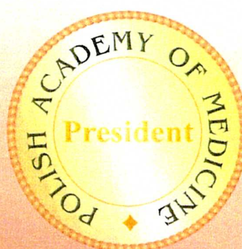
Prof. Dr. Ming – Tsuen Hsieh

ZŁOTY MEDAL ALBERTA SCHWEITZERA
ALBERT SCHWEITZER GOLDEN MEDAL

Medal jest przyznawany za wybitne zasługi dla humanizmu.
Jest on symbolem wdzięczności dla tych, których życie i czyny stają się częścią historii. Dla tych, którzy przyczyniają się do tworzenia lepszego świata dla całej ludzkości.

The Medal is granted for outstanding merits for humanism.
It is the symbol of gratitude for those whose lives and deeds will become part of history. For those who contribute to creation of the better world for all mankind.

Wiceprezes/Vice-President
Prof. Dr. med., Dr. h.c.
Radzisław Sikorski



Prezes/President
Prof. Dr. med., Dr. h. c. mult.
Kazimierz Imieliński

X/2000/21



Albert Schweitzer

World Academy of Medicine



presented to

Prof. Dr. Ming-Tsuen Hsieh

In recognition and certification of beeing elected

a **FULL** MEMBER of this Academy



President of Academy
Prof. M. D., Ph. D., Dr. h. c. mult. Kazimierz Imieliński
Olympic Hippocrates Medal Laureate (Poland)

Honorary President of Academy
Rhena Schweitzer-Miller

Vice-President of Academy
Prof. M. D., Ph. D., Dr. h. c. mult. Bernard Lown
Nobel Prize in Peace (USA)

Vice-President of Academy
Prof. M. D., Ph. D. Katsutaro Nagata
Olympic Hippocrates Medal Laureate (Japan)

Vice-President of Academy
Prof. M. D., Ph. D., Dr. h. c. Radzislaw Sikorski
Gold Medal MEDICUS MAGNUS Laureate (Poland)

Vice-President of Academy
Prof. M. D., Ph. D., Dr. h. c. mult. Andrew V. Schally
Nobel Prize in Medicine (USA)

Vice-President of Academy
Prof. Dr., Ph. D., Dr. h. c. mult. Richard Roberts
Nobel Prize in Physiology (USA)

Vice-President of Academy
Prof. M. D., Ph. D., Dr. h. c. mult. Sir Siegwart Horst Günther, co-worker of Albert Schweitzer in Lambarene (Germany)







Warsaw, Poland 2000 Nr 132

Review on experimental research of herbal medicines with anti-amnesic activity

Hsieh Ming Tsuen; Peng Wen Huang; Wu Chi Rei;

Ng Kit Ying; Cheng Chuen Lung; Xu Hong Xi

Planta Medica 2010;76(3):203-17

報國寺

開口便笑笑古笑今
凡事付之一笑
大肚能容容天容地
於人無所不容

菜根譚 明・洪自誠

- 為天地立心
  為生民立命
  為子孫造福

昔時賢文

自恨枝無葉

莫怨太陽偏

破窯賦・宋　呂蒙正

蜈蚣百足行不及蛇，

家雞翅大飛不及鳥，

馬有千里之程，非人不能自往

